

**Darstellung des Übergangs von kontrollierter zu
automatischer Informationsverarbeitung bei
gesunden Probanden mittels funktioneller
Magnetresonanztomographie.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christian Ehle
geboren am 28. November 1977 in Friedrichroda

3. Juli 2006

Erster Gutachter:	PD Dr. Ralf Schlösser
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. Bernhard Blanz
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. Gerhard Gründer

Tag der öffentlichen Verteidigung: 3. Juli 2006

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Neuropsychologische Modelle zum Arbeitsgedächtnis.....	8
1.1.1 Das Modell von Atkinson und Shiffrin.....	8
1.1.2 Das Modell der Verarbeitungsebenen.....	9
1.1.3 Das Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley.....	9
1.1.4 Neuere Modelle.....	12
1.2 Neuropsychologische Modelle von Übungs- und Lernprozessen.....	12
1.2.1 Kontrollierte und automatische Informationsverarbeitung.....	12
1.2.2 Alternative Modelle.....	14
1.3 Funktionelle Bildgebung kognitiver Funktionen: Grundlagen des fMRT.....	14
1.3.1 Messverfahren.....	14
1.3.2 Paradigmendesign.....	17
1.3.3 Methoden zur Datenanalyse.....	19
1.4 Funktionelles Substrat von Arbeitsgedächtnis- und Lernprozessen.....	23
1.4.1 Neuroanatomie gedächtnisrelevanter kortikaler Strukturen.....	23
1.4.2 Arbeitsgedächtnis.....	25
1.4.3 Lernprozesse.....	30
2 Ziele der Arbeit.....	34
3 Methodik.....	36
3.1 Versuchspersonen.....	36
3.2 fMRT-Paradigmen.....	36
3.2.1 Vorstudien.....	36
3.2.2 Untersuchungsparadigma.....	38
3.2.3 Die fMRT-Untersuchung.....	41
3.3 Analyse der Verhaltensdaten.....	42
3.4 Analyse der Bilddaten.....	42
3.4.1 Vorverarbeitung.....	42
3.4.2 Statistische Auswertung.....	43
3.5 Weitergehende Analysen.....	46
3.5.1 Detaillierte Zeitreihenanalyse und Bestimmung der Lernkonstante.....	46
3.5.2 Korrelation von Reaktionszeiten und Zeitreihenanalysen.....	48
4 Ergebnisse.....	49
4.1 Verhaltensdaten.....	49
4.2 fMRT-Daten.....	51
4.2.1 Retrieval-gegen-Ruhe.....	52
4.2.2 Retrieval: linearer Signalabfall.....	53
4.2.3 Retrieval: linearer Signalanstieg.....	55
4.2.4 Retrieval: exponentieller Signalabfall.....	56
4.2.5 Weitergehende Analysen.....	58
5 Diskussion.....	64
5.1 Verhaltensdaten.....	64
5.2 fMRT-Daten.....	65
5.2.1 Präfrontaler Kortex.....	65
5.2.2 Cingulum.....	69
5.2.3 Parietaler Kortex.....	70

5.2.4	Okzipito-temporaler Kortex.....	70
5.2.5	Temporallappen.....	71
5.2.6	Integrierte neuronale Netzwerke	73
5.2.7	Signalanstieg mit zunehmender Übung.....	75
5.2.8	Aktivierungen im “retrieval-gegen-Ruhe”-Kontrast.....	76
5.3	Korrelation von fMRT-Zeitreihen und Verhaltensdaten.....	77
5.4	Kritische Würdigung der Methode	78
5.4.1	Bestimmung der Lernkonstanten	78
5.4.2	Probleme funktioneller Bildgebungsstudien übungsbezogener Effekte	78
5.4.3	Funktionelle Bildgebung und kognitionspsychologische Modelle.....	79
5.4.4	Interpretation von Aktivierungen und Deaktivierungen im fMRT.....	79
5.4.5	Zusammenhang von Lokalisation von Funktion.....	80
5.4.6	Bewegungsartefakte	80
6	Schlussfolgerungen.....	81
	Referenzen	84
	Anhang.....	92

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anterior cingulate cortex
ADP	Adenosindiphosphat
AG	Arbeitsgedächtnis
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodmann-Areal
BOLD	blood oxygenation level dependent
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo-Planar-Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
M	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	medialer Temporallappen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
rCBV	regionales zerebrales Blutvolumen
REMO	retrieval mode
ROIs	regions of interest
SAS	supervisory attentional system
SD	Standardabweichung
SMA	supplementary motor area
SPECT	Single-Photon-Emission Computerized-Tomography
SPM	Statistical parametric mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
VLPFC	Venterolateraler präfronaler Kortex

Zusammenfassung

Durch Übung ist es möglich, viele alltägliche Aufgaben rasch und effizient auszuführen, ohne dass dies immer bewusst werden muss. Neue Aufgaben können dagegen nur vergleichsweise langsam gelöst werden und erfordern bewusste Aufmerksamkeit. Ausgehend von diesen unterschiedlichen Profilen für die Verarbeitung neuer und bekannter Informationen entwickelten Schneider und Shiffrin 1977 das Modell der kontrollierten und automatischen Informationsverarbeitung („controlled-processing“, „automatic-processing“). Durch Übung soll dabei ein Übergang von kontrollierter zu automatischer Verarbeitung induziert werden.

Um Modellvorstellungen aus Informationsverarbeitungstheorien mit neurofunktionellen Daten und Modellen zu verknüpfen, bieten sich funktionelle bildgebende Verfahren an. Mit der hier verwendeten Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) werden hämodynamische Reaktionen auf die neuronale Aktivität gemessen.

Das funktionelle neuroanatomische Korrelat des Übergangs von controlled-processing zu automatic-processing wird in der aktuellen Literatur noch diskutiert. Es besteht Uneinigkeit darüber, ob die zunehmende Automatisierung durch höhere Effizienz der neuronalen Strukturen (und quantitativen funktionellen Signalveränderungen) oder durch einen Wechsel der kognitiven Strategie (und einem Wechsel des kortikalen Aktivierungsfokus) bedingt ist. Die meisten Studien gehen davon aus, dass mit zunehmender Übung die Effizienz neuronaler Subsysteme steigt und es zu einem Abfall des funktionellen Signals kommt. So konnte Jansma 2001 mit einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigen, dass ausgiebiges Memorieren von Buchstabenkombinationen zur Abnahme des funktionellen Signals in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen, namentlich präfrontal und parietal, führt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 11 gesunden Probanden mittels fMRT untersucht, wie kontinuierliche Übung einer ähnlichen verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe einen Übergang von kontrollierter zu automatischer Informationsverarbeitung induziert und sich dabei die zugrunde liegende Hirnaktivität verändert. Ein kortikaler Signalabfall, insbesondere in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen, ist dabei zu erwarten. Außerdem kann ein Zusammenhang zwischen individueller Performanzleistung (i.B. Reaktionszeit) und dem gemessenen funktionellen Signal angenommen werden.

Als Ergebnis fand sich ein übungsabhängiger Signalabfall in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen: im DLPFC, im VLPFC, präzentral und parietal. Ferner zeigte sich ein Signalabfall im anterioren Cingulum, frontopolar, okzipital und temporal sowie ein Signalanstieg in präzentralen und inferior-parietalen Arealen.

Das Üben der Aufgabe war mit einer Abnahme der Reaktionszeiten verknüpft. Es fand sich ein Zusammenhang von Reaktionszeiten und funktionellem Signal: Schnelllerner zeigten einen raschen Abfall der Reaktionszeiten sowie einen schnellen Signalabfall in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen. Langsamler zeigten neben einem langsamen Abfall der Reaktionszeiten auch einen relativ langsamen Abfall des fMRT-Signals in diesen Arealen.

Der gefundene Signalabfall repräsentiert eine Entlastung des Arbeitsgedächtnisses. Außerdem können Aktivierungen zu Beginn des Lernprozesses direkt Komponenten der kontrollierten Informationsverarbeitung zugeordnet werden. Ein Signalabfall würde dann den abnehmenden Bedarf an controlled-processing repräsentieren. Nachlassende Aufmerksamkeit sowie abnehmende visuelle Wahrnehmungsprozesse stellen weitere Erklärungsansätze für den Signalabfall dar.

Weitergehende Studien könnten die Ergebnisse mit Patienten, die eine Einschränkung der Arbeitsgedächtnisleistung besitzen, vergleichen. Es ist daher denkbar, das hier verwendete kognitive Paradigma an schizophrenen Patienten zu etablieren.

1 Einleitung

Die Adaptation des Organismus an sich verändernde Umweltbedingungen erfordert eine Vielzahl von Anpassungsvorgängen. Neben physiologischen Prozessen sind dafür auch bestimmte Verhaltensmuster von Bedeutung: Potentiell gefährdende Situationen und Reize müssen gemieden und potentiell nützliche Situationen müssen aufgesucht werden. Diese grundlegenden Lernprozesse von Annäherung und Vermeidung zeigen die Bedeutung von Lernen in einem universellen, d.h. in einem für alle Lebewesen geltenden Kontext. Neben dieser überlebensnotwendigen Funktion dienen Lernprozesse beim Menschen auch der Vereinfachung eines komplexen Alltages. Viele kognitive Aktivitäten werden täglich rasch und effizient ausgeführt, ohne dass dabei immer bewusst wird, wie und wann sie auszuführen sind (z.B. Lesen von Texten, Autofahren, Lösen einfacher Rechenaufgaben).

Durch Übung lassen sich Aufgaben schneller, fehlerfreier und mit weniger Aufwand lösen (Posner und Snyder 1975). Dadurch werden Ressourcen im Informationsverarbeitungssystem frei, dessen Kapazität limitiert ist (Miller 1956). Ausgehend von diesen unterschiedlichen Profilen bei der Verarbeitung neuer und geübter Aufgaben, entwickelten Schneider und Shiffrin (Schneider und Shiffrin 1977) das dual-process-Modell der Informationsverarbeitung. Merkmale von kontrollierter und automatischer Verarbeitung von Informationen („controlled-processing“, „automatic-processing“) stellen den zentralen Bestandteil des Konzeptes dar.

Um Modellvorstellungen aus Informationsverarbeitungstheorien mit neurofunktionellen Daten und Modellen zu verknüpfen, bieten sich funktionelle bildgebende Verfahren an. Nach Anregung kognitiver Prozesse werden damit deren funktionelle Korrelate gemessen. Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) werden regionale Veränderungen der hämodynamischen Antwort auf einen kognitiven Prozess detektiert.

Mit der fMRT wurden in der vorliegenden Arbeit anhand einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe funktionelle anatomische Korrelate für das dual-process-Modell untersucht.

1.1 Neuropsychologische Modelle zum Arbeitsgedächtnis

1.1.1 Das Modell von Atkinson und Shiffrin

In den 50er und 60er Jahren wurden verschiedene Theorien zum Kurzzeitgedächtnis entwickelt. Starke Beachtung fand das Modell von Atkinson und Shiffrin (Atkinson und Shiffrin 1968). In diesem Modell wird das Gedächtnis in drei strukturelle Komponenten unterteilt: das sensorische Register, den Kurzzeitspeicher und den Langzeitspeicher.

Die Komponenten speichern Informationen unterschiedlicher sensorischer Modalitäten. Im Langzeitspeicher können darüber hinaus auch Inhalte gespeichert werden, die keiner sensorischen Modalität zugeordnet sind (z.B. Informationen über Zeitabläufe). Eintreffende Information wird ins sensorische Register aufgenommen und dort, sofern binnen weniger Sekunden mit Aufmerksamkeit belegt, in das Kurzzeitgedächtnis überführt. Wird die Information dort mittels inneren Wiederholens („rehearsal“) memoriert, gelangt sie ins Langzeitgedächtnis.

Das Kurzzeitgedächtnis im Modell von Aktison und Shiffrin verfügt schon über Komponenten des später postulierten Arbeitsgedächtnisses (Baddeley und Hitch 1974), z.B. Speicher- und Kontrollmechanismen.

1.1.2 Das Modell der Verarbeitungsebenen

Im Modell der Verarbeitungsebenen (Craik und Lockhart 1972) werden verschiedene Qualitäten des Memorierens unterschieden. Eine Verknüpfung des Lerninhaltes mit physikalischen Merkmalen (z.B. Groß- vs. Kleinschreibung) wird als flache Verarbeitungsmodalität, eine Verknüpfung mit Bedeutungsinhalten hingegen als tiefe Verarbeitungsmodalität angesehen. Es wurde nachgewiesen, dass mit einer tieferen Verarbeitung eine bessere Behaltensleistung verbunden ist.

1.1.3 Das Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley

Eine Weiterentwicklung und Differenzierung früherer Modelle entwickelten Baddeley und Hitch (Baddeley und Hitch 1974) mit ihrem Modell vom Arbeitsgedächtnis. Da das Modell heute sehr anerkannt ist, soll es hier etwas detaillierter beschrieben werden.

Das Dreikomponentenmodell unterscheidet eine zentrale Exekutive sowie zwei unselbständige Untersysteme: die phonologische Schleife und das räumlich-visuelle Kurzzeitgedächtnis („scratch-pad“). Die zentrale Exekutive kontrolliert, reguliert und koordiniert den Einsatz der Subsysteme und die Kommunikation mit externen Systemen. Da die Kapazität der zentralen Exekutive begrenzt ist, ist die gleichzeitige Ausführung mehrerer Aufgaben nur eingeschränkt möglich. Während die phonologische Schleife sprachliches Material speichert, ist das scratch-pad für bildhaft-räumliches Material zuständig.

1.1.3.1 Die phonologische Schleife

Die phonologische Schleife wird in einen passiven phonologischen Speicher und einen inneren subvokalen rehearsal-Prozess aufgegliedert. Der passive phonologische Speicher dient als begrenzter Kurzzeitspeicher für verbales Material. Auditiv dargebotene verbale Stimuli sowie Inhalte aus dem Langzeitgedächtnis gelangen hierhin. Durch den inneren subvokalen rehearsal-Prozess können Gedächtnisspuren aus dem phonologischen Speicher aufgefrischt werden, außerdem kann visuell dargebotenes verbales Material in den phonologischen Code umgeschrieben werden (Abbildung 1).

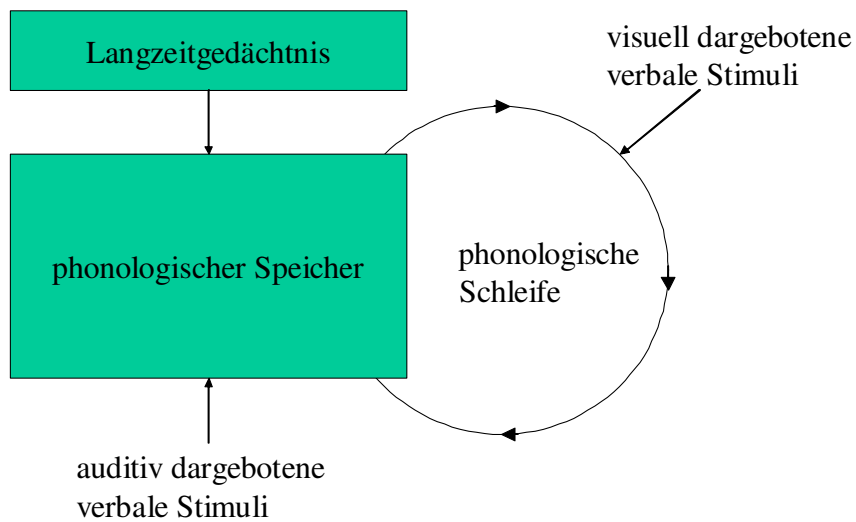


Abbildung 1: Modell der phonologischen Schleife (nach Gathercole und Baddeley 1993)

Verschiedene experimentell beobachtbare Effekte untermauern die Theorie eines sprachspezifischen Speichersubsystems.

Phonologischer Ähnlichkeitseffekt

Der phonologische Ähnlichkeitseffekt beschreibt, dass bei der Wiedergabe ähnlich klingender Buchstaben mehr Fehler gemacht werden, als bei der Wiedergabe von unterschiedlich klingenden Buchstaben. Da die Diskriminierung ähnlich klingender Items also schwieriger ist, kann angenommen werden, dass der Speicher auf phonologischen Codes beruht (Conrad 1970).

Artikulatorische Unterdrückung

Die artikulatorische Unterdrückung beschreibt, dass weniger verbales Material behalten werden kann, wenn parallel zum eigentlichen Lerninhalt ein Wort bzw. eine Silbe ausgesprochen werden muss. Das Lernen von visuellem Material bleibt hingegen unbeeinflusst (Murray 1968).

Wortlängeneffekt

Der Wortlängeneffekt beschreibt das Phänomen, dass kurze Wörter besser memoriert werden können als lange Wörter. Daraus wurde abgeleitet, dass der subvokale rehearsal-Prozess auf innerem Nachsprechen in Echtzeit beruht. Da kurze Wörter schneller ausgesprochen werden können als lange, werden sie besser memoriert (Baddeley et al. 1975).

Effekt irrelevanter Sprache

Werden akustisch dargebotene verbale Informationen präsentiert, die ignoriert werden sollen, so stört dies die Reproduktion parallel visuell dargebotener verbaler Informationen. Die irrelevanten Informationen haben automatischen Zugang zum phonologischen Speicher, so dass die Kapazitäten für die Verarbeitung der visuell dargebotenen Informationen bereits ausgelastet sind (Baddeley und Salame 1986).

1.1.3.2 Das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis (scratch-pad)

Baddeley (Baddeley 1986) nimmt ein Modell analog zur phonologischen Schleife an, das aus einem passiven Speicher und einem aktiven rehearsal-Mechanismus besteht. Maintenance bildhaft-räumlicher Informationen soll demnach durch aufmerksamkeitbasierendes rehearsal realisiert werden (Awh und Jonides 2001).

1.1.3.3 Die zentrale Exekutive

Die zentrale Exekutive wird als ein Aufmerksamkeitssystem betrachtet, das die Arbeit der Subsysteme koordiniert. Im Speziellen sollen dual-task-processing, Strategiewechsel, selektive Aufmerksamkeit, sowie Abrufe aus dem Langzeitgedächtnis gesteuert werden.

Eine weitere Ausdifferenzierung der zentralen Exekutive erfolgt im Modell der automatischen und aufmerksamkeitsgesteuerten Handlungskontrolle (Norman und Shallice 1986). Hier wird die zentrale Exekutive als ein übergeordnetes Aufmerksamkeitssystem („supervisory attentional system“; SAS) dargestellt. Norman und Shallice unterscheiden drei Arten der Handlungsauswahl. Eine erste, automatische, reflexhafte wird durch Hinweisreize ausgelöst. Bei der zweiten Strategie werden mehrere konkurrierende Handlungsschemata aktiviert, von denen sich das am besten passende durchsetzt. Die dritte Strategie aktiviert schwache Schemata bzw. neue Handlungen, wenn neue, ungewohnte Reaktionen notwendig sind.

1.1.4 Neuere Modelle

Sowohl die Gedächtnis- als auch die Aufmerksamkeitsforschung verlagerten in jüngerer Zeit ihr Interesse auf die Bedeutung des Zusammenhangs zwischen Aufmerksamkeits- und Kurzzeitgedächtnisprozessen. Einen solchen Ansatz vertritt z.B. Cowan (Cowan 1995), der Aufmerksamkeitsprozesse als Bestandteil des Kurzzeitgedächtnisses betrachtet, dieses selbst aber als aktivierten Teil des Langzeitgedächtnisses ansieht.

1.2 Neuropsychologische Modelle von Übungs- und Lernprozessen

1.2.1 Kontrollierte und automatische Informationsverarbeitung

In den 50er Jahren beschäftigte sich die kognitive Neuropsychologie eingehend mit Kapazitätsbeschränkungen im menschlichen Gedächtnis. Auch im Modell des Arbeitsgedächtnis (Baddeley 1986) wird deutlich, dass sowohl der Umfang des passiven phonologischen Speichers als auch die Aufmerksamkeitsressourcen der zentralen Exekutive begrenzt sind. Ein umfassendes kognitionspsychologisches Modell für die Ausbildung kognitiver Fertigkeiten legten erstmals Schneider und Shiffrin (Schneider und Shiffrin 1977) vor.

Unterschiedliche kognitive Strategien für geübte und ungeübte Aufgaben werden dem Modell zugrundegelegt. Eine zunehmende Automatisierung des Gedächtnisprozesses soll mit dem

allmählichen Entzug von Aufmerksamkeit einhergehen was zur Entlastung des Arbeitsgedächtnisses führt. Nach diesem so genannten Dual-Prozess-Modell können Informationen auf verschiedene Arten aus dem Gedächtnis abgerufen werden: Einerseits durch einen automatischen Prozess, der unbewusst und unintentional verläuft und andererseits durch einen Prozess, der Aufmerksamkeit und Intention benötigt (Posner und Snyder 1975).

Eine Erweiterung dieser Hypothese erfolgte mit der Unterscheidung von gesteuerter Suche und automatischer Erkennung (Schneider und Shiffrin 1977), zweier qualitativ unterschiedlicher Arten der Informationsverarbeitung. Während zu Beginn einer Übung noch eine gesteuerte Suche erfolgt, kommt es allmählich zu einer Automatisierung des Prozesses. Folglich wird ein bekannter Stimulus automatisch erkannt und eine adäquate Reaktion darauf ausgelöst.

Damit automatic-processing auftritt, muss ausgedehnte Übung exakt der gleichen Aufgabe vorausgehen. Durch die wiederkehrende Input-Konfiguration werden die benötigten Informationsverarbeitungsschritte zu einer festen Sequenz assoziiert, so dass die aktive Kontrolle des Ablaufs nicht mehr erforderlich ist. Es bedarf nun kognitiven Aufwandes, den Prozess zu verändern, zu unterdrücken oder abubrechen. Da die Aktivierung sehr schnell erfolgt, wird das Individuum der aktivierten Information nicht notwendig gewahr. Es ist keine Steuerung der Aufmerksamkeit erforderlich, somit unterliegt der Prozess nicht den Kapazitätsbeschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses. Das simultane Lösen einer zweiten Aufgabe („dual-task-processing“) ist daher möglich.

Controlled-processing hingegen wird als Aktivierung einer temporären Folge von Verarbeitungsschritten angesehen, die unter aktiver Kontrolle des Individuums steht und seine Aufmerksamkeit beansprucht. Dieser Verarbeitungsmodus unterliegt den Kapazitätsbeschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses, ist somit sensitiv für die Aufgabenschwierigkeit und limitiert dual-task-processing. Die Verarbeitung erfolgt seriell und vergleichsweise langsam, da die einzelnen Verarbeitungsschritte einzeln aktiviert werden müssen. Der Prozess kann außerdem jederzeit abgebrochen werden.

Insgesamt stellt sich die Existenz zweier unterschiedlicher Verarbeitungsmodi der Informationsverarbeitung als vorteilhaft für das praktische Leben dar. Automatische Verarbeitung erlaubt die Bearbeitung von Aufgaben ungeachtet der gerade ablaufenden kognitiven Aktivität und setzt Ressourcen für die Verarbeitung zusätzlicher Anforderungen frei. Kontrollierte Verarbeitung hingegen ist flexibel und ermöglicht die Anpassung an eine Umgebung mit neuen Anforderungen (Shiffrin und Dumais 1981).

Schneider (Schneider 1985) nimmt einen vierstufigen Prozess von der vollständig gesteuerten bis zur vollständig automatisierten Handlung an. Nur wenn die Aufgabe unter den gleichen Umständen extensiv trainiert wird, stellt sich automatic-processing ein. Es wird daher angenommen, dass kaum eine Aufgabe im praktischen Leben nur mit einem der beiden Mechanismen bearbeitet wird (Schneider und Fisk 1984).

Trotz einiger Kritikpunkte (siehe 1.2.2) stellt das Modell der kontrollierten und automatischen Informationsverarbeitung eine gute Annäherung an neuronale Informationsverarbeitungsprozesse dar (Birnbom 2003). Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Betrachtung dieses Modells.

1.2.2 Alternative Modelle

Hauptkritikpunkte am Dual-Prozess-Modell sind die mangelnde Beschreibung des Überganges von kontrollierter zu automatischer Verarbeitung sowie der Ausschluss energetischer Faktoren (z.B. Wachheit) (Cohen 1993). Ein alternatives Modell stellt die „instance“-Theorie dar (Logan 1988), demzufolge Leistungen dann automatisiert sein sollen, wenn sie in einem einzigen Schritt durch direkten Zugriff auf gespeicherte Lösungen realisiert werden können. Hingegen sollen nichtautomatisierte Vorgänge immer auf mehreren kognitiven Operationen basieren.

1.3 Funktionelle Bildgebung kognitiver Funktionen: Grundlagen des fMRT

1.3.1 Messverfahren

Bildgebende Verfahren ermöglichen nichtinvasive Aufnahmen des Körperinneren. Die funktionelle Bildgebung dient der Abbildung von Gehirnaktivität am lebenden Objekt. Gängige Methoden sind z.B. die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Single-Photon-Emission Computerized-Tomography (SPECT), sowie die in dieser Studie verwendete funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).

Im Gegensatz zum EEG wird bei diesen Verfahren die neuronale Aktivität nicht direkt gemessen, sondern indirekt durch Messung des zerebralen Blutflusses bzw. der Stoffwechselaktivität. Während PET und SPECT auf externe Marker angewiesen ist (radioaktiv markierte Substanzen, deren Zerfall gemessen wird), bedient sich die funktionelle Magnetresonanztomographie „interner Kontrastmittel“. Kontrastgebend ist hier der Vergleich von

oxygeniertem mit desoxygeniertem Hämoglobin. Vor der detaillierten Beschreibung der funktionellen Magnetresonanztomographie sollen einige Anmerkungen zu physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie erfolgen.

1.3.1.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Alle Atomkerne mit ungerader Anzahl von Protonen besitzen einen Drehimpuls oder Kernspin. Dieser Impuls induziert ein magnetisches Dipolfeld, welches durch das magnetische Moment beschrieben wird. Für MRT-Untersuchungen sind hauptsächlich die Kerne von Wasserstoffatomen relevant, da diese einen großen magnetischen Moment besitzen und häufig in biologischen Geweben vorkommen.

Setzt man die Kerne einer Probe einem statischen Magnetfeld aus, so richten sich die einzelnen magnetischen Momente in definierten räumlichen Einstellungen aus. Diese so genannten Spinzustände unterscheiden sich energetisch. Übergänge zwischen den Energieniveaus können durch ein senkrecht zum statischen Magnetfeld eingestreutes elektromagnetisches Hochfrequenzfeld mit definierter Frequenz (Lamorfrequenz) induziert werden. Dieses Phänomen wird als magnetische Resonanz bezeichnet. Nach der Anregung durch das Hochfrequenzfeld kehren die Spinsysteme wieder in ihren thermischen Gleichgewichtszustand zurück. Dabei wird eine schwache Wechselspannung in Form einer gedämpften Schwingung induziert, die durch die Empfängerspule detektiert wird. Dieses Signal ist durch 2 Zeitkonstanten charakterisiert. Die T1-Relaxation beschreibt das Zurückspringen der Spins auf das ursprüngliche Energieniveau. Die T2-Relaxation beschreibt energetische Wechselwirkungen zwischen den Spins aufgrund unterschiedlicher lokaler Felder.

Durch zusätzliche Induktion eines Gradientenfeldes wird die Wechselwirkung der Spins untereinander beeinflusst, also die T2-Relaxation. Die so veränderte (verkürzte) Zeitkonstante wird T2*-Relaxation genannt und kann mittels so genannter Gradienten-Echo-Sequenz gemessen werden. Sie ist insbesondere für die funktionelle Magnetresonanztomographie von Bedeutung.

Neben der Protonendichte hängt die Signalintensität auch von den Relaxationszeiten ab. Die Relaxationszeiten von Festkörpern und Flüssigkeiten unterscheiden sich aufgrund der unterschiedlichen thermischen Bewegung der Moleküle. In biologischen Geweben ist deshalb ein guter Gewebekontrast erreichbar.

Durch magnetische Zusatzfelder entlang der 3 Raumrichtungen wird in jedem Volumenelement ein unterschiedliches Gesamtmagnetfeld induziert. Dadurch wird die

räumliche Auflösung des Signals möglich. Mit diesen Informationen lassen sich zwei- oder dreidimensionale Bilder rekonstruieren.

1.3.1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT): BOLD-Kontrast

Bei der Aktivierung einer Hirnregion kommt es zur lokalen Anhebung der Stoffwechselaktivität der Neuronen. Das bei der Verwertung von energiereichem Adenosintriphosphat (ATP) entstehende Adenosindiphosphat (ADP) führt zu einer Erweiterung der kapillaren Gefäße in der Umgebung. Dadurch steigen der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) und das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV) um über 30% an. Der zum Wiederaufbau von ATP benötigte Sauerstoff wird vom Oxyhämoglobin bereitgestellt, welches sich unter Sauerstoffabgabe in Desoxyhämoglobin umwandelt. Da durch die Erhöhung von rCBF und rCBV mehr Sauerstoff bereitgestellt wird, als die aktivierten Neuronen tatsächlich benötigen, kommt es zu einer effektiven Reduktion des Desoxyhämoglobins.

Das paramagnetische Desoxyhämoglobin verstärkt vorhandene Magnetfeldunterschiede, so dass Protonen, die sich durch diese Feldgradienten bewegen, eine Verringerung der T2*-Relaxationszeit erfahren. Die verminderte Konzentration von Desoxyhämoglobin führt also im T2*-gewichteten MRT-Bild zu einer Signalzunahme. Dieser Zusammenhang ist die Grundlage des BOLD-Kontrastes („blood oxygenation level dependent contrast“) (Chen und Ogawa 2000).

Die fMRT misst also nicht die direkte neuronale Aktivität, sondern die zeitlich verzögerte hämodynamische Reaktion darauf. Etwa 2 Sekunden nach der Stimulation kommt es zum Anstieg der Hämodynamik, nach etwa 6 Sekunden erreicht sie den Höchstpunkt und kehrt dann innerhalb von 10-12 Sekunden zum Ausgangswert zurück (Menon und Goodyear 2001) (Abbildung 2).

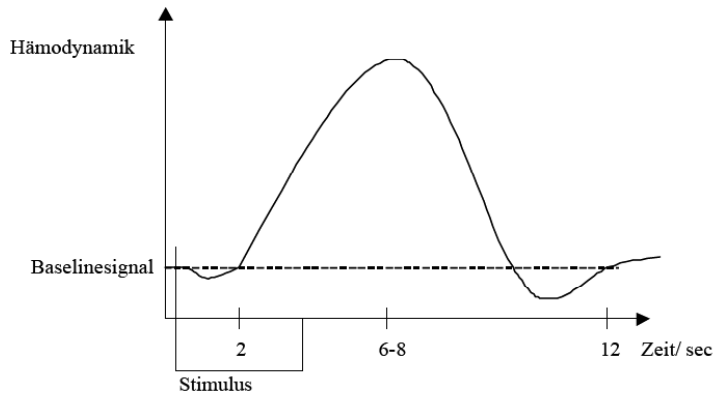


Abbildung 2: Die hämodynamische Antwortfunktion im Zeitverlauf

Um funktionelle Abläufe im Gehirn darzustellen, ist eine hohe zeitliche Auflösung erforderlich. Die Technik des Echo-Planar-Imaging (EPI) ermöglicht Schichtaufnahmen in 40-150ms (Cohen 2000). Dadurch kann ein gesamtes Hirnvolumen mit 24 Schichten in etwa 2,6 Sekunden gemessen werden.

Insgesamt bietet die funktionelle Magnetresonanztomographie ein risikoarmes Verfahren zur Untersuchung kortikaler Gehirnaktivität mit guter zeitlicher und räumlicher Auflösung.

1.3.2 Paradigmen-Design

1.3.2.1 Design von fMRT-Studien

Das Ziel beim Design von fMRT-Studien ist die Schaffung zweier Zustände, die sich in ihrer Aktivität hinsichtlich des relevanten Prozesses klar unterscheiden. Während der Aktivitätszustand bestimmte kognitive Prozesse anregen soll, repräsentiert der Kontrollzustand alle kognitiven Prozesse außer dem betrachteten Aktivierungszustand. Nach Subtraktion der Bedingungen (sog. Kognitiver Subtraktionsansatz) können Differenzen in neuronalen Aktivierungen auf relevante Subprozesse zurückgeführt werden (Aguirre und D'Esposito 2000). Zwei experimentelle Varianten im Design von fMRT-Studien lassen sich unterscheiden: Blockdesign und ereigniskorreliertes („event-related“) Design.

Blockdesign

Beim Blockdesign werden innerhalb der Aktivierungsbedingung mehrere sich ähnelnde Aufgaben durchgeführt. Die Dauer eines solchen Blockes beträgt im Allgemeinen zwischen

16 Sekunden und 1 Minute (Donaldson und Buckner 2000). Die hämodynamischen Antwortfunktionen der einzelnen Ereignisse summieren sich innerhalb eines Blockes auf (Zarahn et al. 1997) und können deshalb als einfache Rechteckfunktion („box car“) beschrieben werden.

Vorteile eines solchen Designs sind relativ hohe Signalstärke, einfache Auswertbarkeit und relative Unempfindlichkeit gegen Zeitungenauigkeiten in der Messung. Allerdings sind Studien im Blockdesign sehr empfindlich für Bewegungsartefakte. Außerdem können unterschiedliche Aufgaben nicht randomisiert werden, da innerhalb eines Blockes immer die Ausführung gleichartiger Aufgaben erfolgen muss.

Ereigniskorreliertes Design (event related design)

Beim ereigniskorrelierten Design hingegen erfolgt eine Modellierung jeder einzelnen Aufgabe. Dadurch wird eine randomisierte Darbietung verschiedener Aufgabenkategorien über die Zeit der Messung möglich. Anschließend werden die verschiedenen Kategorien gemittelt und ausgewertet.

Für jedes einzelne Ereignis ist außerdem eine individuelle Responsefunktion zu modellieren, was eine bessere Annäherung an die tatsächliche BOLD-Funktion ermöglicht. Um Interaktionen zwischen den Responsefunktionen zu minimieren, sind größere Intervalle zwischen den einzelnen Stimuli erforderlich (Buckner und Braver 2000).

1.3.2.2 Design kognitiver Aufgaben zur Messung von Arbeitsgedächtnisfunktionen

Kognitive Tests zur Messung von Arbeitsgedächtnisfunktionen können prinzipiell in 3 verschiedene zeitliche Abschnitte gegliedert werden. Zunächst muss das präsentierte Material memoriert werden („encoding“), daraufhin wird die gespeicherte Information für eine gewisse Zeit im Arbeitsgedächtnis gehalten („maintenance“), anschließend werden die memorierten Inhalte mit den Abfrageitems verglichen und es wird eine Antwortreaktion ausgelöst („retrieval“). Zur besseren terminologischen Kennzeichnung sollen im Fortgang diese englischsprachigen Begriffe verwendet werden.

Für Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses sind hauptsächlich 3 Typen von kognitiven Aufgaben geeignet: Diese werden einheitlich entsprechend der englischsprachigen Terminologie als „delayed-response“, „N-back“- oder „self-ordered-response“-Aufgaben bezeichnet. Nachfolgend werden diese Aufgabentypen kurz dargestellt.

Verzögerte Antwortaufgaben (delayed- response-Aufgaben)

Bei delayed-response-Aufgaben werden Items gelernt, für einige Sekunden im Kurzzeitgedächtnis gehalten und daraufhin abgefragt. Im Vordergrund stehen hier maintenance-Prozesse, der Speicher des Arbeitsgedächtnisses wird nach jedem Durchgang geleert. Der Aufgabentyp ist für verbales, räumliches und bildhaftes Material geeignet.

Das auch in dieser Arbeit verwendete Sternberg-Paradigma (Sternberg 1966) zählt zu den delayed-response-Aufgaben. Im Vordergrund steht hier nicht die Reproduktionsgüte, sondern die Geschwindigkeit der Antwortreaktion. Die Versuchsperson soll entscheiden, ob das abgefragte Item in der Menge der vorher zu memorierenden Items enthalten ist oder nicht, das Item soll also wieder erkannt werden.

n-back-Aufgaben

Bei n-back-Aufgaben werden sequentiell Items präsentiert, wobei der Proband die Aufgabe hat, bei dem aktuell dargebotenen Stimulus zu entscheiden, ob dieser n Positionen vorher schon einmal präsentiert worden ist. Die Aufgabenschwierigkeit erhöht sich mit steigendem n. Für diesen Aufgabentyp werden nicht nur maintenance-Prozesse benötigt, sondern auch kontinuierliche Aktualisierungsvorgänge („update“-Prozesse), die der zentralen Exekutive zugeschrieben werden (Morris und Jones 1990). Es kommt überwiegend verbales Material zum Einsatz.

Aufgaben mit selbsterzeugten Reaktionen (self-ordered- response-Aufgaben)

Bei self-ordered-response-Aufgaben müssen vom Probanden Reaktionen nach gewissen Regeln erzeugt bzw. vermieden werden. Die Überwachung des Inhaltes des Arbeitsgedächtnisses sowie die Unterdrückung inadäquater Reaktionen sind dabei von Bedeutung.

1.3.3 Methoden zur Datenanalyse

An Lokalisationen erhöhter neuronaler Aktivität kommt es durch einen Abfall von Desoxyhämoglobin zu einer Signalzunahme im T2*-gewichteten MRT-Bild (siehe 1.3.1.2). Durch Ortskodierung ist es möglich, den Schädel des Probanden in verschiedene räumliche Volumenelemente (Voxel) aufzuteilen. Für jeden dieser Voxel wird ein Aktivierungswert gebildet. Es resultiert schließlich für jeden akquirierten Scan ein dreidimensionales Hirnvolumen, das aus verschiedenen Voxeln zusammengesetzt ist. Vereinfachend werden diese Hirnvolumina nachfolgend als Bilder bezeichnet.

Ein sehr anerkanntes Softwarepakete zur automatisierten Auswertung von fMRT-Datensätzen ist das Programm Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Die Software basiert auf

Routinen der mathematischen Software MATLAB (Mathworks, Sherborn, MA). Grundsätzlich können drei Auswertungsschritte unterschieden werden: (1) die Vorverarbeitung, (2) die Parameterschätzung im statistischen Modell und (3) die Inferenzstatistik über die geschätzten Parameter (Friston 2000) (Abbildung 3)

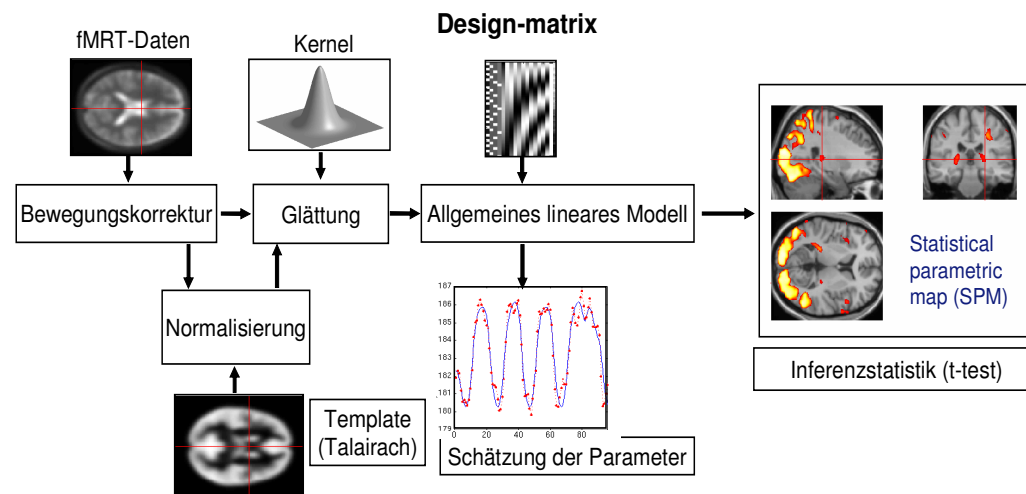


Abbildung 3: Übersicht der Auswertungsschritte mit SPM

Nachfolgend sollen diese Auswertstrategien in Grundzügen erklärt werden.

1.3.3.1 Vorverarbeitung

Slice-timing

Die Aufnahme eines Gehirnvolumens erfolgt schichtweise. Da ein solcher Scan mehr als 2 Sekunden dauert, existiert ein relevanter Zeitversatz zwischen den Schichten eines Gehirnvolumens. Zur Kompensation dieses Phänomens werden die Zeitreihen der einzelnen Voxel auf eine Referenzschicht interpoliert, so dass alle Voxel des Hirnvolumens zu exakt demselben Zeitpunkt aufgenommen scheinen („slice-timing“) (Henson und Büchel 1999).

Dieser Vorverarbeitungsschritt ist insbesondere für ereigniskorrelierte funktionelle Untersuchungen erforderlich, da hier die direkte Zuordnung einzelner Scans zu einer Bedingung erfolgt.

Bewegungskorrektur (Realignment)

Da der Signalunterschied beim BOLD-Kontrast relativ gering ist und Veränderungen der Lage einzelner Voxel zu falschen Aktivierungseindrücken führen können, verfälschen schon minimale Kopfbewegungen die Auswertungsergebnisse. Ausgehend von einem Referenzbild werden bei der Bewegungskorrektur sämtliche Bilder durch räumliche Verschiebung und Drehung (affine Transformation) zur Deckung gebracht (Brammer 2001). Bei Bewegungen, die größer als 5 mm sind, wird diese Korrektur ungenau und der Datensatz sollte von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Coregistrierung

Mit dieser Routine wird erreicht, dass sich die funktionellen (T2*-gewichteten) Bilddaten mit dem strukturellen (T1-gewichteten) Bild im gleichen anatomischen Raum befinden. Dies wird mit den Methoden der affinen Transformation realisiert (Verschiebung, Drehung, Skalierung, Scherung).

Normalisierung

Mit der Normalisierung werden die Bilddaten durch lineare (affine Transformation: Translation, Rotation, Skalierung und Scherung; vgl. Bewegungskorrektur) und nichtlineare Transformationen (Deformierung) (Ashburner und Friston 2000) in einen Standardraum (Talarach-Raum (Talairach und Tournoux 1988) bzw. in ein Standardhirn (MNI-Template; (Brett et al. 2001)) transformiert. Dadurch werden individuelle Abweichungen in Lokalisation und Ausdehnung anatomischer Strukturen ausgeglichen. Der entstandene standardisierte anatomische Raum ermöglicht neben der Zuordnung von Koordinaten zu anatomischen Strukturen auch interindividuelle Vergleiche.

Räumliche Glättung („smoothing“)

Zur Verringerung der Varianz funktioneller und anatomischer Unterschiede sowie zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wird die räumliche Glättung verwendet. Der Aktivierungswert eines Voxels wird hier durch gewichtete, additive Verknüpfung mit benachbarten Voxeln entsprechend einer vordefinierten Filtermaske neu berechnet. Dadurch werden hochfrequenter Rauschanteile herausgefiltert. Die Breite der Filtermaske bestimmt den Grad der Glättung. Für Gruppenanalysen in der fMRT sind Filterbreiten von 8-10mm üblich (Brett 1999).

Dieser Vorverarbeitungsschritt ist Voraussetzung für die Anwendung der Theorie der Gaußschen Felder, die in der weiteren statistischen Auswertung eine wichtige Rolle spielt (Friston et al. 1995).

1.3.3.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse mit dem allgemeinen linearen Modell versucht, das in jedem Voxel gemessene Signal durch eine Linearkombination verschiedener Regressoren zu erklären.

Diese Modellfunktion setzt sich also aus verschiedenen Komponenten zusammen. Grundlage des Modells ist eine Rechteckfunktion („box car“), die sich aus der alternierenden Abfolge von Aktivierungsbedingung und Kontroll- bzw. Ruhebedingung ergibt. Jede Spalte in der Designmatrix entspricht einer definierten Testbedingung. Durch die hämodynamische Responsefunktion wird die „box car“ Funktion zusätzlich moduliert. Weiterhin werden andere experimentell beeinflussbaren Variablen sowie bekannte Störgrößen (globaler Blutfluss, Zeiteffekte) in das Modell einbezogen und ein Fehlerterm eingefügt.

Mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate wird nun für jedes einzelne Voxel ein Schätzer (Regressor) bestimmt, der angibt, inwieweit die beobachteten Daten der angenommenen Modellfunktion entsprechen. Der darauf folgende t-Test überprüft die Signifikanz der ermittelten Regressoren. Der Test bezieht sich auf Kontraste (z.B. Ruhe gegen Aktivierung), die in der Designmatrix definiert werden müssen. Anschließend werden die t-Werte in z-Scores entsprechend einer Normalverteilung transformiert, und ein Schwellenwert in Abhängigkeit des vorgegebenen Signifikanzniveaus definiert. Übliche voxelweise Signifikanzniveaus liegen bei $p = 0.001$ ($z = 3.01$).

Durch die große Anzahl dieser Tests können jedoch falsch positiv aktivierte Voxeln auftreten. Dieses Problem der multiplen Vergleiche wird durch Korrektur des Z-Wertes, bei dem eine Aktivierung noch als signifikant angesehen werden kann (Schwellenwert), erreicht. Diese Anpassung erfolgt gewöhnlich durch die Bonferroni-Korrektur, die von unabhängigen Beobachtungen ausgeht. Da aber durch niedrige Bildauflösung, slice-timing und smoothing eine räumliche Korrelation benachbarter Voxel besteht, erzeugt die Bonferroni-Methode eine Überkorrektur. Eine bessere Korrektur des Schwellenwertes ermöglicht die Random-Field-Theorie (Friston et al. 1996). Dabei werden einzelne Bildpunkte entsprechend der Filtermaske aus der räumlichen Glättung (siehe oben) zusammengefasst. Dieser Algorithmus reduziert die Anzahl der unabhängigen Beobachtungen, so dass die Überkorrektur kompensiert wird.

1.3.3.3 Inferenzstatistik

SPM bietet für die Durchführung von Gruppenanalysen zwei Modelle an. Während mit einer Fixed-Effects-Analyse nur Aussagen über die untersuchte Stichprobe gemacht werden können (Holmes und Friston 1998), ermöglicht die Random-Effects-Analyse Schlussfolgerungen über die gesamte Population aus der die Stichproben gezogen worden sind.

Fixed-Effects-Analyse

Da bei der Fixed-Effects-Analyse alle Probanden in ein Modell einbezogen werden, können nur Aussagen zur Fehlervarianz von Scan zu Scan („interscan“-Varianz) getroffen werden. Die Varianz zwischen den Probanden („between-subject“-Varianz) bleibt unberücksichtigt.

Random-Effects-Analyse

Die Random-Effects-Analyse beinhaltet ein zweistufiges Vorgehen. Zunächst wird ein Modell für jeden Probanden aufgestellt, anschließend ein Modell für die Gruppe. Im ersten Schritt werden individuelle Kontrastbilder erstellt, die nachfolgend auf signifikante Unterschiede getestet werden (z.B. in einem Zwei-Stichproben t-Test). Damit wird sowohl die Varianz innerhalb der Scans als auch die Varianz zwischen den Probanden beachtet.

In der vorliegenden Studie wurden die statistischen Analysen mit der Random-Effects-Analyse durchgeführt, um Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation zu ermöglichen.

1.4 Funktionelles Substrat von Arbeitsgedächtnis- und Lernprozessen**1.4.1 Neuroanatomie gedächtnisrelevanter kortikaler Strukturen****1.4.1.1 Präfrontaler Kortex**

Als präfrontaler Kortex werden die Regionen des Frontallappens bezeichnet, die vor dem primären motorischen Kortex (BA 4) und vor dem prämotorischen Kortex (BA 6) lokalisiert sind (Fuster 1997). In funktionellen Bildgebungsstudien höherer kognitiver Funktionen fanden sich an der lateralen Oberfläche des PFC drei häufige Aktivierungsfoki. Diese wurden entsprechend ihrer Lage als venterolateraler präfrontaler Kortex (VLPFC), dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) und anterior frontaler Kortex (AFC) bezeichnet (Fletcher und Henson 2001). Der DLPFC ist oberhalb des inferioren frontalen Gyrus lokalisiert (i.B. BA 9, 46), der VLPFC befindet sich unterhalb dieses Areals (i.B. BA 44, 45, 47). Der AFC (Synonym: frontopolarer Kortex) ist vor dem DLPFC und VLPFC lokalisiert (i.B. BA 10).

Der präfrontale Kortex ist mit verschiedensten kortikalen und subkortikalen Strukturen verbunden. Neben visuellen, temporalen und posterior-parietalen Verbindungen existieren auch Assoziationen zum Cingulum, zum medialen Temporallappen und zum mediodorsalen Thalamus (Fuster 1997, Goldman-Rakic 1988).

Präfrontale Regionen spielen eine große Rolle bei Arbeitsgedächtnisprozessen (Cabeza und Nyberg 2000). Sie sind an encoding, maintenance (D'Esposito et al. 2000) und Manipulation

gespeicherter Informationen (Braver et al. 1997) sowie an retrieval-Prozessen (Rypma und D'Esposito 1999) beteiligt. Außerdem können präfrontale Areale direkt Instanzen von Baddeleys Arbeitsgedächtnis-Modell (Baddeley 1986), wie dem subvokalen rehearsal-Prozess (Cabeza und Nyberg 2000) und der zentralen Exekutive (D'Esposito et al. 1998) zugeordnet werden.

1.4.1.2 Cingulum

Der Gyrus cinguli wird in das anteriore Cingulum (BA 24, 32), das zentrale Cingulum (BA 23, 31) und das posteriore Cingulum (posteriores BA 31, retrosplenial) untergliedert.

Das ACC ist mit zahlreichen Hirnarealen verknüpft, so bestehen Assoziationen zu lateralen präfrontalen Strukturen (Barbas und Pandya 1989), zu motorischen Arealen (Motorkortex, prämotorischen Kortex, supplementärmotorischer Kortex („supplementary motor area“; SMA) (Dum und Strick 1991, Morecraft und van Hoesen 1992).

Weiterhin bestehen Assoziationen zu sprachbildenden (Morecraft et al. 1993) und auditorischen Arealen (Barbas et al. 1999), zu weiteren limbischen Strukturen und zum Thalamus (Morecraft und van Hoesen 1998). Die meisten Erkenntnisse über Assoziationen des ACC entstammen Studien mit Primaten (Paus 2001).

Das anteriore Cingulum soll in Zusammenhang mit exekutiven Arbeitsgedächtnisprozessen stehen (LaBerge 1999, Smith und Jonides 1999).

1.4.1.3 Parietaler Kortex

Der parietale Kortex wurde mit verschiedenen gedächtnisrelevanten Prozessen in Zusammenhang gebracht, so wird ihm eine generelle Rolle beim retrieval von verbalem und nonverbalem Material zugeschrieben (Cabeza 1997, Fletcher et al. 1997). Parietale Areale sind ferner mit Funktionen der räumlichen Wahrnehmung und Aufmerksamkeitsprozessen des verbalen Arbeitsgedächtnisses assoziiert (Cabeza und Nyberg 2000) und könnten den phonologischen Speicher von Baddeleys Arbeitsgedächtnis-Modell repräsentieren (Paulesu et al. 1993).

1.4.1.4 Okzipitalkortex

Okzipito-temporale Areale werden aktiviert, wenn visuelle Informationen verarbeitet werden (Ungerleider 1995) und sind abgeschwächt, wenn dies wiederholt geschieht („priming“-Prozesse (Cabeza und Nyberg 2000)).

1.4.1.5 Temporaler Kortex

Der temporale Kortex kann in einen lateralen Anteil (Insula, BA 20, 21, 22, 42), einen medialen Anteil (MTL) (BA 28, 34, 35, 36, Hippocampus), einen posterioren Anteil (BA 37) und einen polaren Anteil (BA 38) gegliedert werden.

1.4.2 Arbeitsgedächtnis

Eine Metaanalyse zu Studien kognitiver Funktionen (Cabeza und Nyberg 2000) fand im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis konsistente Aktivierungen im präfrontalen Kortex, hauptsächlich im BA 6, 44, 9, 46. Die Aktivierungen im BA 6 traten unabhängig vom Stimulusmaterial auf und könnten allgemeinen Aspekten des Arbeitsgedächtnisses zugeordnet werden. Zusätzlich traten Aktivierungen in parietalen Hirnarealen auf, namentlich in BA 7, 40. Die häufig aufgetretenen Aktivierungen im anterioren Cingulum werden eher dem Effekt der Aufgabenschwierigkeit zugeordnet, als dem Arbeitsgedächtnis per se (Barch et al. 1997). Aktivierungen in den Basalganglien, im Thalamus und im Kleinhirn könnten allgemeine aufgabenspezifische Lerneffekte („skill-learning“) repräsentieren.

1.4.2.1 Verbales Arbeitsgedächtnis

Das verbale Subsystem ist für die Verarbeitung sprachlicher Informationen zuständig. Neben Aktivierungen im DLPFC und im posterior-parietalen Kortex zeigen sich auch Aktivierungen im Broca-Areal (Smith et al. 1996). Insgesamt fand sich beim verbalen Arbeitsgedächtnis häufig eine Lateralisierung zur linken Seite (Cabeza und Nyberg 2000, Owen et al. 1998).

Im Zusammenhang mit dem subvokalen rehearsal-Prozess fanden sich Aktivierungen im linken VLPFC (BA44, Broca), in prämotorischen Arealen (BA 6) und im SMA (BA 6) währenddessen linke posterior-parietale Bereiche (BA 40) für den phonologischen Speicher zuständig erscheinen (Awh et al. 1996, Paulesu et al. 1993). Zusätzlich werden Bereiche des frontalen Operkulum mit rehearsal-Prozessen in Zusammenhang gebracht (Fiez et al. 1996). Aktivierungen im Kleinhirn fanden sich insbesondere bei Aufgaben, die phonologische Prozesse beinhalteten (Cabeza und Nyberg 2000).

1.4.2.2 Nicht-verbales Arbeitsgedächtnis

Das nicht verbale Subsystem des Arbeitsgedächtnisses ist für die Verarbeitung von bildhaften und räumlichen Informationen verantwortlich. Häufig fanden sich okzipitale Aktivierungen (Cabeza und Nyberg 2000). Sie könnten die erhöhte visuelle Aufmerksamkeit beim Lösen der Aufgabe repräsentieren. Außerdem finden sich konsistente Aktivierungen im präfrontalen Kortex. Die Theorie spezifischer Domänen („domain-specific-theory“) differenziert dabei den präfrontalen Kortex nach der Art des Itemmaterials: Venterolaterale Anteile sind mit Objekt-Stimuli verknüpft, dorsolaterale eher mit räumlichen Stimuli (Goldman-Rakic 1996). Verschiedene Metastudien überprüften die Theorie spezifischer Domänen und konnten sie nicht bestätigen (D'Esposito et al. 1998, Cabeza und Nyberg 2000, Fletcher und Henson 2001).

Ein weiterer Ansatz zur Differenzierung räumlicher und bildhafter kortikaler Verarbeitung unterscheidet ventrale visuelle Bahnen für die bildliche Verarbeitung (Was?) und dorsale visuelle Bahnen für die räumliche Verarbeitung (Wo?) (Ungerleider und Mishkin 1982). Diese Theorie wird in einer neueren Übersichtsarbeit (Cabeza und Nyberg 2000) unterstützt und ihre Gültigkeit für das Arbeitsgedächtnis postuliert.

Verschiedene Untersuchungen zeigten eine stärkere Aktivierung der linken Hirnhälfte bei bildhaften Aufgaben (Smith et al. 1996, Belger et al. 1998). Daraus leitet sich die These ab, dass eine Lateralisierung zur linken Seite für das bildhafte AG und eine Lateralisierung zur rechten Seite für räumliche AG existiert. Jedoch konnten neuere Studien (Postle et al. 1999, Postle et al. 2000, Nystrom et al. 2000) sowie eine Metaanalyse (Cabeza und Nyberg 2000)

die Theorie nicht bestätigen. Die Gründe für diese unterschiedlichen Resultate sind noch weitgehend unklar (Hartley und Speer 2000).

1.4.2.3 Zeitliche Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses

Während encoding und retrieval Prozesse sind, die zu einem spezifischen Zeitpunkt auftreten, ist die maintenance-Phase sowie die Manipulation von memorierten Informationen („manipulation“) zeitlich gestreut und somit schlecht mit funktionellen bildgebenden Verfahren darzustellen (Petersson et al. 2001).

Speichern verbaler Informationen (encoding)

Verschiedene Studien untersuchten mit Hilfe eines verbalen Sternberg-Paradigmas (siehe 1.3.2.2) den Effekt des steigenden memory-load. Als „memory load“ wird die Menge der zu behaltenden Informationen (z.B. Anzahl der Items) bezeichnet. Es zeigte sich eine erhöhte Aktivität im dorsolateralen PFC mit erhöhtem memory-load (Manoach et al. 1997, Rypma et al. 1999). Eine andere Studie zeigte diesen Effekt ebenfalls mit Lateralisierung zur rechten Seite, aber nur in der encoding Phase (Rypma und D'Esposito 1999). Dies legt eine Bedeutung des DLPFC für das Enkodieren verbaler Informationen nahe. Auch die Untersuchung von Rypma (Rypma et al. 2002) postuliert einen Signalanstieg im DLPFC mit zunehmenden memory-load. Dieser wird aber hier nicht encoding-Mechanismen per se zugeordnet, sondern der zunehmend erforderlichen exekutiver Komponente mit steigendem memory-load.

Behalten und Manipulation von Informationen (maintenance/manipulation)

Abhängig von Aufgabentyp werden die zu speichernden Informationen entweder ohne weitere externe Stimuli im Gedächtnis behalten (maintenance), oder sie erfahren zusätzlich eine Manipulation (manipulation). Für maintenance-Aufgaben werden ausgehend von Baddeleys Arbeitsgedächtnis-Modell hauptsächlich die Untersysteme, namentlich die phonologische Schleife für verbales Material und das scratch-pad für bildhaftes und räumliches Material benötigt. Manipulation-Aufgaben hingegen erfordern zusätzlich die Reorganisation der gespeicherten Information, so dass hier Elemente der zentralen Exekutive von Bedeutung sind.

Maintenance-Prozesse

Für maintenance-Prozesse verbaler Informationen fanden sich konsistente Aktivierungen in einem Netzwerk des VLPFC, in parietalen und motorischen Arealen sowie im rechten Kleinhirn (Smith und Jonides 1997, Henson et al. 2000).

Der Versuch, eine Unterscheidung zwischen verbalen Speicherprozessen und innerem Wiederholen („rehearsal“) zu erzielen, ergab Aktivierungen im linken VLPFC (speziell im Broca-Areal) für rehearsal-Prozesse und links inferiore parietale Aktivierungen für den phonologischen Speicher (Paulesu et al. 1993, Awh et al. 1996). Letztere Annahme wird auch durch neuropsychologische Befunde gestützt (McCarthy und Warrington 1990).

Für maintenance räumlicher Informationen wurde ein dem verbalen rehearsal vergleichbarer Prozess postuliert, der in frontal prämotorischen Arealen lokalisiert sein soll. Der Speicher für räumliche Informationen wird hingegen in rechts parietalen Bereichen angenommen (Awh und Jonides 1998). Außerdem wurde eine erhöhte Aktivität in visuellen Feldern gefunden (BA 17, 18, 19), wenn räumliche Information im Arbeitsgedächtnis behalten wird (Awh et al. 1999).

Manipulation-Prozesse und die zentrale Exekutive

Es wird angenommen, dass komplexere AG-Aufgaben, wie zum Beispiel n-back-Aufgaben (siehe 1.3.2.2), neben maintenance und Speicherung der Informationen zusätzlich auch exekutive Prozesse benötigen (Morris und Jones 1990). Deshalb eignet sich dieser Aufgabentyp zur neuroanatomischen Lokalisierung der Funktionen der zentralen Exekutive. In einer Metaanalyse von Studien verschiedener Modalitäten des Arbeitsgedächtnis (räumlich, verbal, Objekt), die Aufgaben mit erhöhter Komplexität verwendeten, fanden sich in fast allen Fällen Aktivierungen im DLPFC (D'Esposito et al. 1998).

Die zentrale Exekutive kann in die Steuerung und Modulation verschiedener Teilprozesse involviert sein: (1) Zuteilung oder Entzug von Aufmerksamkeit; (2) Überprüfung und Aktualisierung des Gedächtnisinhaltes; (3) Verwaltung einer Sequenz von Teilaufgaben; Springen zwischen den Teilaufgaben; (4) Verwaltung von Zwischen- und Hauptzielen (Smith und Jonides 1999). Eine kognitionspsychologische Studie (Letho 1996) untersuchte mit Tests, die verschiedene exekutive Unterfunktionen benötigen, den Zusammenhang dieser untereinander. Es fand sich keine Korrelation zwischen den Teilaufgaben. Der Autor schloss daraus, dass die zentrale Exekutive kein einheitliches Gebilde ist, sondern aus verschiedenen Instanzen bestehen könnte.

Funktionelle Bildgebungsstudien legen nahe, dass sich diese Zergliederung der zentralen Exekutive auch in deren neuroanatomischen Repräsentation widerspiegelt:

1. Während die Fokussierung und Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit durch Zwischenspeicher- und rehearsal-Prozesse repräsentiert werden (Baddeley 1986), wird die Unterdrückung inadäquater Reaktionen als exekutiver Prozess angesehen. Es sollen hier Areale des linken VLPFC von Bedeutung sein (D'Esposito et al. 1999, Jonides et al. 1998).
2. Für die Überprüfung und Aktualisierung des Gedächtnisinhaltes wurden Aktivierungen im DLPFC gefunden (Cohen et al. 1997, Postle et al. 1999).
3. Um zu prüfen, wie eine Versuchsperson eine Sequenz von Teilaufgaben verwaltet und zwischen diesen wechselt, werden dual-task Paradigmen verwendet. Oft fanden sich Aktivierungen im ACC (D'Esposito et al. 1995, Carter et al. 1998). Patienten, die keine Verbindung beider Hirnhälften hatten, zeigten bei Ausführung zweier simultaner Aufgaben, die Aktivierung unterschiedlicher Hemisphären erforderten, keine Verschlechterung der task-performance. Dies legt die Bedeutung extrakortikaler Hirnareale (Thalamus, Basalganglien) für die exekutive Handlungskontrolle nahe (LaBerge 1999).
4. Für Aufrechterhaltung und Verwaltung von Zwischen- und Hauptzielen beim simultanen Lösen von Aufgaben sollen frontopolare Areale (BA 10) verantwortlich sein (Koechlin et al. 1999).

Weiterhin soll das anteriore Cingulum („anterior-cingulate-cortex“; ACC) mit exekutiven Arbeitsgedächtnisprozessen verknüpft sein (LaBerge 1999, Smith und Jonides 1999). So sollen Aufmerksamkeitsprozesse, die erforderlich sind, um ein bestimmtes Verhalten zu initiieren („attention to action“ (Posner et al. 1988)) und die Unterdrückung fehlerhafter Reaktionen („performance monitoring“, „error detection“: (Carter et al. 1998)) durch den ACC vermittelt werden. Durch Initiierung richtiger und Unterdrückung falscher Reaktionen (Paus et al. 1993) könnte das ACC eine aktive Rolle in kognitiven Prozessen spielen, indem es Funktionen anderer Hirnregionen (z.B. PFC) steuert.

Maintenance vs. manipulation: Dissoziation des PFC

Laterale Areale des PFC können nach der Komplexität der Aufgabe funktionell untergliedert werden. Die Theorie spezifischer Prozesse („process-specific theory“) ordnet dabei einfache maintenance-Aufgaben dem VLPFC zu, komplexere AG-Aufgaben (z.B. manipulation-Aufgaben) hingegen werden mit Arealen des DLPFC in Zusammenhang gebracht. Diese ventral-dorsal-Dissoziation wird in verschiedenen Studien vertreten (D'Esposito et al. 1998, Smith und Jonides 1999, Owen 1997). Dabei könnten ventrolaterale Bereiche eintreffende

Informationen verarbeiten und filtern, bevor sie im dorsolateralen PFC manipuliert werden (Bunge et al. 2001).

Abrufen von gespeicherten Informationen (retrieval)

Mit zunehmender Anzahl der zu memorierenden Items (memory-load) zeigte sich neben einer Erhöhung der Reaktionszeit in der retrieval-Phase eine erhöhte fMRT-Aktivierung im DLPFC (D'Esposito et al. 2000). Da mit erhöhtem memory-load die Effizienz des Informationsabrufes aus dem Arbeitsgedächtnis sinkt, könnte eine Aktivitätserhöhung der Kompensation dieser Ineffizienz dienen.

Dass die Korrelation nur im DLPFC und nur in der retrieval-Phase gefunden wurde, legt eine Bedeutung dieses Areals für den retrieval-Prozess nahe. Eine Studie mit vergleichbarer Aufgabenstellung fand ebenfalls eine erhöhte Aktivierung im DLPFC mit steigendem memory-load (Rypma et al. 2002).

1.4.3 Lernprozesse

Im Folgenden sollen funktionelle Bildgebungsstudien dargestellt werden, die sich mit gedächtnisassoziierten Übungseffekten des verbalen Arbeitsgedächtnisses beschäftigen. Grundsätzlich gehen derartige Prozesse mit kortikalen Aktivitätsveränderungen einher. Diese könnten durch höhere Effizienz der neuronalen Strukturen (und quantitativen Signalveränderungen) oder durch einen Wechsel des kortikalen Aktivierungsfokus (und qualitativen Signalveränderungen) bedingt sein.

Insgesamt liegen nur zwei Arbeiten vor, die Übungseffekte für das verbale Arbeitsgedächtnis untersuchen (Jansma et al. 2001, Garavan et al. 2000). Darüber hinaus sollen auch Studien Erwähnung finden, die primär das verbale episodische und semantische Gedächtnis adressieren, da auch hier oft Komponenten des Arbeitsgedächtnisses involviert sind.

Das episodische Gedächtnis enthält Erinnerungen an vergangene Ereignisse. Meist werden in den Aufgaben "Mini-Ereignisse" verwendet, z.B. das Erscheinen eines bestimmten Wortes oder Bildes, das entweder reproduziert werden soll („recall“) oder an das sich erinnert werden soll, wenn es erneut präsentiert wird („recognition“) (Cabeza und Nyberg 2000). Im Vergleich zum Arbeitsgedächtnis finden encoding und retrieval hier zeitlich verzögert statt. Oft wird nach der encoding-Bedingung eine Kontrollbedingung oder ein Distraktor (eine Bedingung, die von der eigentlichen Aufgabe ablenken soll) eingefügt, so dass das direkte "online halten" der gelernten Informationen kaum möglich ist. Dennoch bieten das Design und die Ergebnisse

einiger Studien Grund zur Annahme, dass eine Mitbeteiligung des Arbeitsgedächtnisses existiert.

Aufgaben, die das semantische Gedächtnis involvieren, rufen Informationen ab, die keine zeitliche Koordinate besitzen. Es handelt sich um Wissen, das prinzipiell schon vorhanden ist und durch die Aufgabe lediglich abgerufen wird (z.B. Zuordnung eines Wortes zu einer Kategorie (z.B. lebend vs. nichtlebend) oder Erzeugung eines Verbs zum präsentierten Substantiv). Der encoding-Prozess ist hier nicht determinierbar und somit auch der funktionellen Bildgebung entzogen (Cabeza und Nyberg 2000).

Design und Ergebnisse der relevantesten Studien zu gedächtnisassoziierten Übungseffekten sollen nachfolgend dargestellt werden.

Die Studie von Jansma (Jansma et al. 2001) untersuchte den Effekt von Übung auf das verbale Arbeitsgedächtnis. Sie diente als Ausgangspunkt für die Entwicklung des hier verwendeten Paradigmas (siehe 3.2.1). Es sollte ein Set von fünf Konsonanten gelernt werden. In den Abfragen danach wurde je ein Konsonant präsentiert und es musste per Tastendruck entschieden werden, ob dieser zu den zu lernenden Buchstaben gehört oder nicht. Der Abruf eines geübten Buchstabensets wurde mit neuen Buchstabensets verglichen. Im Vergleich der neuen mit der geübten Bedingung zeigte sich ein Signalabfall in AG-relevanten Hirnarealen, namentlich frontal im DLPFC (BA 9) bis in BA 6, 8 und frontopolar rechts (BA 10), im rechten superior-parietalen Kortex (BA 7) und im SMA (BA 6) bis in BA 24.

Eine weitere Studie (Garavan et al. 2000) untersuchte das räumliche Arbeitsgedächtnis im Zusammenhang mit Übung. Bei der verwendeten räumlichen delayed-response-Aufgabe wurden drei Punkte auf dem Bildschirm präsentiert. Im nächsten Bild wurde ein Kreis gezeigt. Es sollte nun per Tastendruck entschieden werden, ob der Kreis einen der vorher präsentierten Punkte umschlossen hätte. Nach Übung identischer Aufgaben kam es zu einem Signalabfall in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnregionen, namentlich im DLPFC (BA9 links, BA46 rechts) und im inferioren parietalen Kortex (BA 2, 40, 7). Weiterhin nahm das Signal im Präcuneus (BA 7, 19) in Bereichen der Insel (BA 13, BA 47 links, BA 45 rechts) und im linken anterioren Cingulum (BA 32) ab. Eine Aktivitätszunahme erfolgte im posterioren Cingulum (BA 31).

In der encoding-Phase wurden in einer Studie des bildhaften episodischen Gedächtnis (Petersson et al. 1999) 15 abstrakte Formen präsentiert, die sofort nachgezeichnet werden sollten. Nach einem Distraktor sollten die memorierten Formen ohne Vorlage aufgezeichnet werden. Im Vergleich von neuen mit geübten Formen zeigte sich eine Aktivitätsabnahme in

zahlreichen Hirnarealen, namentlich im DLPFC (BA 9, 46), frontopolar (BA 10) sowie im BA 11, im linken anterioren Cingulum (BA 24, 32), im posterioren parietalen Kortex (BA 39, 19), im dorsalen temporalen Kortex (BA 19, 37), in der linken anterioren Insel und im frontalen Operkulum, im medialen Temporallappen (BA 28/34, BA 36), im Thalamus und im Cerebellum. Trotz der Zuordnung zum episodischen Gedächtnis und der Präsentation eines Distraktors zwischen Lernphase und Abfrage werden in der Studie Arbeitsgedächtnis-Komponenten diskutiert.

Petersson (Petersson et al. 2001) untersuchten Übungseffekte auf das verbale und bildhaft-räumliche episodische Gedächtnis. Im verbalen Aufgabenteil wurden 15 Pseudowörter präsentiert, die sofort aufgeschrieben werden sollten. Nach einem Distraktor sollten die memorierten Pseudowörter ohne Vorlage aufgeschrieben werden. Nach ausgiebiger Übung zeigte sich ein Signalabfall im linken anterioren Cingulum (BA 24, 32) bis zum superior-frontalen Gyrus (BA 6,8), im linken mittleren und inferioren frontalen Gyrus bis in die anteriore Insel (BA 44, 45, 47), präfrontal (BA 11), und links frontopolar (BA 10), in mittleren und inferior temporalen Regionen (BA 20, 21) und im rechten inferior parietalen Kortex (BA 40). Ein Signalanstieg mit zunehmender Übung hingegen fand sich im midcingulären-paracentralen Bereich (BA 24, 31), im anterioren Präcuneus (BA 5,7) und im rechten superior temporalen Gyrus (BA 22).

Im bildhaft-räumlichen Aufgabenteil wurden den Probanden Zeichnungen einfacher Objekte präsentiert. Es sollte die räumliche Position im Zusammenhang mit der Objektbenennung memoriert werden. Nach einer Distraktorbedingung begann die Abfrage der gelernten Items. Nach Übung der Objekt-Positions-Verbindungen zeigte sich ein Signalabfall im mittleren frontalen Gyrus (BA 45, BA 10, 11), superior-orbital (BA 10, 11, 46), im anterioren Cingulum (BA 24, 32), dorsal parietal (BA 19, 7), dorsal temporal (BA 18, 19, 36, 37) sowie im mittleren Cerebellum. Übungsbezogene Signalerhöhungen fanden sich hingegen parieto-temporal (BA 40, 41, 42, 43, 52), paracentral-midcingulär (BA 6/32) und links temporal (BA 21), außerdem im rechten präcentralen Gyrus (BA 4/6), links frontopolar (BA 10) und im Thalamus/Pulvinar.

Schließlich fanden sich in einer Studie, die primär das semantische Gedächtnis adressierte (Raichle et al. 1994) mit zunehmender Übung auch neue Aktivierungsfoki. Die Probanden sollten zu einem präsentierten Substantiv das entsprechende Verb bilden. Die Wortliste wurde darauf ausgiebig geübt. Durch die kontinuierliche Erzeugung der gleichen Verben zu den Substantiven kann davon ausgegangen werden, dass der Proband dazu übergeht, die Verben als solches zu memorieren. Dieser Item-spezifische Lerneffekt beinhaltet damit wahr-

scheinlich auch Komponenten des Kurzzeitgedächtnisses. Für die Verarbeitung ungeübter Items sollen das anteriore Cingulum (BA 24), der linken DLPFC (BA 46) und das rechte Cerebellum verantwortlich sein. Hingegen seien für geübte Items insulare Bereiche zuständig.

Die Ergebnisse der angeführten Studien zusammenfassend, fanden sich mit zunehmender Übung vorwiegend quantitative Signaländerungen. Signalabfälle traten insgesamt häufiger als Signalanstiege auf. Übungsbedingte Veränderungen des Aktivierungsfokus fanden sich nur in einer Studie (Raichle et al. 1994).

Zur Interpretation von übungsbedingtem Signalabfall werden verschiedene Ansätze diskutiert. Da diese in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit von zentraler Bedeutung sind, soll eine eingehende Erörterung im Diskussionsteil erfolgen (siehe 5.2).

Weitaus seltener fand sich in einigen der angeführten Studien auch ein übungsbedingter Signalanstieg (Garavan et al. 2000, Petersson et al. 1999, Wiser et al. 2000, Andreasen et al. 1995a, Madden et al. 1999, Petersson et al. 2001). Dieser wird überwiegend damit erklärt, dass durch Abnahme der Aufmerksamkeit mit zunehmender Übung aufgabenirrelevante Prozesse nicht mehr so stark unterdrückt werden wie im ungeübten Zustand (Petersson et al. 1999, Madden et al. 1999, Petersson et al. 2001).

Eine Veränderung des Aktivierungsfokus mit zunehmender Übung wird durch die Theorie der Restrukturierung beschrieben. Hierbei sollen unterschiedliche Strategien für die Bearbeitung von neuen und geübten Aufgaben zum Einsatz kommen, die durch unterschiedliche kortikale Subsysteme repräsentiert sind. Eine anfangs auf Algorithmen basierende Strategie könnte so über Formung von Gedächtnisspuren durch eine gedächtnisbasierte Strategie ersetzt werden (Logan 1988). Eine derartige qualitative Signaländerung fand sich in nur einer Studie (Raichle et al. 1994), hingegen wurde sie in verschiedenen neueren Studien explizit verworfen (Jansma et al. 2001, Garavan et al. 2000).

2 Ziele der Arbeit

Verhaltenspsychologische Studien haben gezeigt, dass intensive Übung einer kognitiven Aufgabe zu einem Übergang von kontrollierter zu automatischer Informationsverarbeitung führt. Das funktionelle neuroanatomische Korrelat dieses Überganges wird kontrovers diskutiert. In einige Studien werden verschiedene neuronale Subsysteme für die beiden Modalitäten postuliert. Die Mehrzahl der Untersuchungen geht jedoch von einem neuronalen System aus, dessen Effizienz sich mit zunehmender Übung verbessert. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie Übung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe einen Übergang von kontrollierter zu automatischer Informationsverarbeitung induziert und wie sich dabei die zugrunde liegende Hirnaktivität verändert.

Bisher existiert nur eine Studie, die Übungseffekte im Zusammenhang mit dem verbalen Arbeitsgedächtnis untersucht (Jansma et al. 2001). In den meisten funktionellen Bildgebungsstudien, die übungsbedingte Effekte untersuchen, wird ein ungeübter mit einem geübten Zustand verglichen. Nur wenige Arbeiten stellen den Übergang zwischen beiden Zuständen dar.

Die vorliegende Arbeit stellt einen ersten Versuch dar, das neuronale Korrelat des Überganges vom controlled-processing zum automatic-processing für das verbale Arbeitsgedächtnis kontinuierlich darzustellen. Ausgehend von der Hypothese, dass Übung mit einer Abnahme des funktionellen Signals verbunden ist, soll diese anhand verschiedener SPM-Kontraste exploriert werden. Da zuweilen auch ein Signalanstieg mit zunehmender Übung beobachtet wurde, soll dieser ebenfalls in einem SPM-Kontrast modelliert werden. Zur Visualisierung des Signalverlaufes in bestimmten Hirnregionen und weitergehenden Analysen sollen Zeitreihenanalysen durchgeführt werden. Nach Extraktion der Reaktionszeiten sollen diese mit den Zeitreihenanalysen korreliert werden, um zu explorieren, ob ein zeitlicher Zusammenhang der beiden Parameter existiert.

Ausgehend von der vorhandenen Literatur und des durch Vorstudien modifizierten kognitiven Paradigmas (siehe 3.2.2) lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

1. Kontinuierliche Übung der verwendeten Arbeitsgedächtnisaufgabe führt zu einer Verbesserung der Performanzdaten. Dies reflektiert einen Übergang von kontrollierter zu automatischer Informationsverarbeitung.
2. Dieser Übergang ist von einem kortikalen Signalabfall, insbesondere in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen, namentlich VLPFC, DLPFC, posterior-parietaler Kortex, prämotorischer Kortex sowie SMA, begleitet.
3. Der Abfall von fMRT-Signal und Reaktionszeit individueller Probanden stehen in Beziehung zueinander, wobei höhere Reaktionszeiten mit starken kortikalen Aktivierungen und niedrige Reaktionszeiten mit geringeren Aktivierungen verbunden sind.

3 Methodik

3.1 Versuchspersonen

Für die Vorstudien wurden insgesamt 30 gesunde Probanden rekrutiert (17 weiblich; 13 männlich; Altersrange: 16-28 Jahre; $M = 24,4$; $SD = 2,7$). Für die Messungen im MRT wurden 11 gesunde Probanden rekrutiert. Die 9 männlichen und die 2 weiblichen Versuchspersonen im Alter von 21 bis 28 Jahren ($M = 25,1$; $SD = 1,8$) waren Studenten der Friedrich-Schiller-Universität Jena, was einen vergleichbaren sozioökonomischen Status voraussetzen lässt. Ein Proband wurde wegen massiver Bewegungsartefakte von der Auswertung ausgeschlossen.

Nach gründlicher Aufklärung über die Studie gaben die Probanden eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Es wurde ihnen zugesichert, dass die Daten vertraulich behandelt werden und ein Zurückziehen des Einverständnisses jederzeit möglich sei. Die Probanden wurden von einem Arzt über die Risiken der MRT-Untersuchung aufgeklärt. Für die Teilnahme erhielten die Probanden eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Es liegt eine Einwilligung der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena für diese Studie vor.

3.2 fMRT-Paradigmen

3.2.1 Vorstudien

Beim Design des Paradigmas diente die Studie von Jansma (Jansma et al. 2001) als Ausgangspunkt. Als kognitive Aufgabe kam hier folgender Variante des Sternberg-Paradigmas zum Einsatz: Zu Beginn eines jeden Blockes musste ein Set von 5 Konsonanten gelernt werden („target-set“). In den 10 Abfragen danach wurde je ein Konsonant präsentiert und es musste per Tastendruck entschieden werden, ob dieser im target-set enthalten war oder nicht. In einem Teil der Blöcke wurde ein konstantes target-set verwendet, das zudem in einer Übungssession vor dem Scan schon extensiv gelernt wurde (geübte Aufgabe).

Eine Voruntersuchung mit einem der geübten Aufgabe vergleichbaren experimentellen Setting wurde durchgeführt. Dabei blieben die target-sets innerhalb der Session konstant, es wurden aber zwei Sessions mit verschiedenen target-sets hintereinander durchgeführt.

Die Reaktionszeiten wurden analysiert und es zeigte sich, dass sich diese zum Ende der 1. Session und zu Beginn der 2. Session trotz der neuen Lerninhalte nur minimal unterschieden. Als Ursache wurde angenommen, dass die Aneignung aufgabenspezifischer, aber lerninhaltsunabhängiger Lösungsstrategien eine große Rolle spielte (skill-learning). Das ursprüngliche Aufgabendesign bietet für den Probanden einige Möglichkeiten, lerninhaltsunabhängige Reaktionszeitverbesserungen zu erzielen. Da neben dem konstanten target-set auch konstante nontargets (aus einem Pool von 5 Buchstaben) verwendet wurden, konnte der Proband, nachdem er dies erkannt hat, dazu übergehen, auch die nontargets zu lernen, obwohl dies per se nicht vorgesehen war. Außerdem wurden in jeden Block 5 targets und 5 nontargets abgefragt, so dass der Proband gegebenenfalls auch durch "Mitzählen" erkennt, ob es sich bei der nächsten Abfrage um ein target-set oder um nontargets handeln wird. Diese neuen Strategien könnten in der 1. Session erworben und in der 2. Session von Beginn an zur Anwendung gekommen sein. Dies würde die verhältnismäßig niedrigen Reaktionszeiten zu Beginn der 2. Session erklären. Da der Abfall der Reaktionszeiten innerhalb der 2. Session insgesamt nur relativ gering war, kann angenommen werden, dass sich eine Automatisierung der Verarbeitung relativ schnell eingestellt hat. Da aber die Abbildung des Überganges von kontrollierter und automatischer Informationsverarbeitung von zentraler Bedeutung ist, wurde die Erhöhung der Aufgabenschwierigkeit zur zeitlichen "Dehnung" dieses Vorganges als sinnvoll angesehen.

Aufgrund dieser Überlegungen wurden einige Veränderungen im Paradigma vorgenommen. Als neue Lerninhalte wurden nun 4 Konsonantenpaare benutzt. Durch die Einführung von Buchstabenkombinationen als Lerninhalte, erhöhte sich neben der Aufgabenschwierigkeit auch die Anzahl der möglichen target- und nontarget-sets. Als Buchstabenpool dienten alle Konsonanten. Nontarget-sets konnten aus neuen Buchstaben, die nicht in den target-sets vorkamen (NEU), aus einem Buchstaben der target-sets und einen neuen Buchstaben (MIX) oder aus Buchstaben der target-sets in anderer Zusammensetzung (REIHENFOLGE), bestehen. Um zu vermeiden, dass die Probanden versuchen, Regeln für das Erscheinen von target- und nontarget-sets herauszufinden, wurden das Design und das Prinzip der Pseudorandomisierung ausführlich erläutert.

Eine Kontrollbedingung dient im Allgemeinen zur Eliminierung von Hirnaktivierungen, die während des Gedächtnisprozesses auftreten, aber per se nichts mit ihm zu tun haben. Durch die Subtraktion von Bildern einer Kontrollbedingung, die, abgesehen von der Gedächtniskomponente, identisch mit denen der Aktivierungsbedingung ist, bleiben nur die mit dem Gedächtnisprozess verknüpften Aktivierungen übrig.

In der vorliegenden Arbeit steht der zeitliche Verlauf des Lernprozesses im Vordergrund, Veränderungen sollten in einer Serie von Aktivierungsbildern analysiert werden. Da im Verlaufe des Paradigmas sämtliche Parameter konstant bleiben, sind Veränderungen nur in Arealen zu erwarten, die mit dem Lerneffekt per se verknüpft sind. Auf eine Kontrollbedingung konnte somit verzichtet werden.

In der Studie von Jansma (Jansma et al. 2001) wurde ein von Beginn an überlerntes (weil in einer Übungssession vor dem Scan schon gelerntes) target-set mit neuen target-sets verglichen, in vorliegender Studie hingegen erfolgt der Lernprozess erst im Scanner selbst. In den ersten Blöcken sind die target-sets also neu. Auf die Verwendung einer Bedingung mit neuen Lerninhalten konnte deshalb ebenfalls verzichtet werden.

Die maximale Länge einer Aufgabe im MRT-Scanner ist aufgrund der unbequemen Körperlage, der Lautstärke und der räumlichen Enge begrenzt, da die Aufmerksamkeit unter diesen Bedingungen rasch nachlässt. Die Erfahrung zeigt, dass eine Aufgabenlänge von 30 Minuten nicht überschritten werden sollte. Das zeitlich optimierte Paradigmen-Design bietet die Möglichkeit, in dem vorhandenen Zeitfenster drei verschiedene Sessions mit unterschiedlichen Lerninhalten durchzuführen. Dadurch werden die statistische Auswertbarkeit verbessert und lerninhaltsunspezifische skill-learning Effekte minimiert, da sich diese hauptsächlich in der 1. Session ausbilden.

3.2.2 Untersuchungsparadigma

Als eigentliches Untersuchungsparadigma diene das so adaptierte Sternberg-Paradigma (Sternberg 1966), welches selektiv das verbale Arbeitsgedächtnis aktivieren soll (Rypma et al. 1999, Manoach et al. 1997). Einen Überblick über den Aufbau des Paradigmas soll nachfolgend dargestellt werden (Abbildung 4, Abbildung 5).

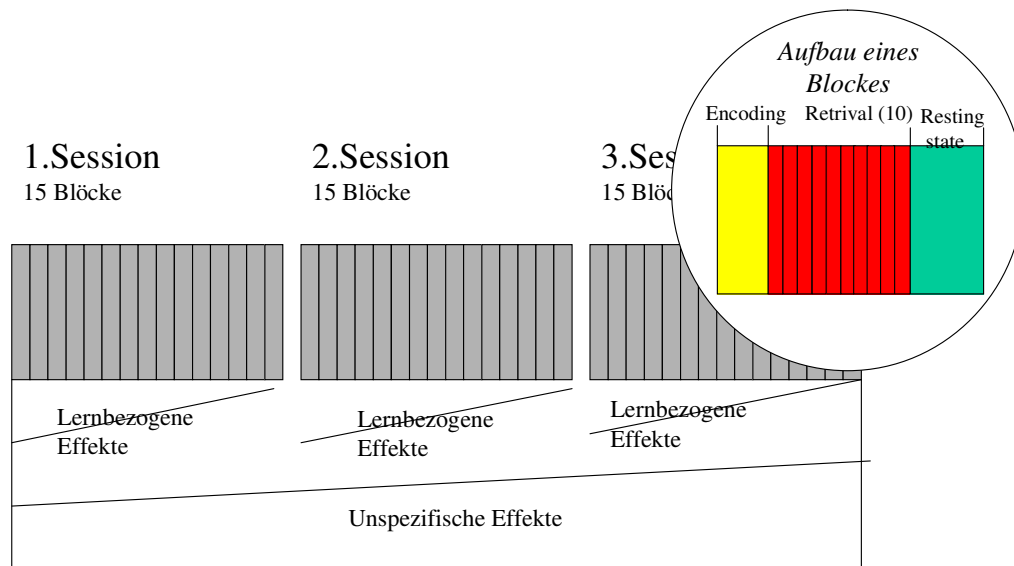


Abbildung 4: Aufbau des Paradigmas; Gliederung in 3 Lernsessions mit jeweils 15 Blöcken; Gliederung der Blöcke in encoding, retrieval und resting-state

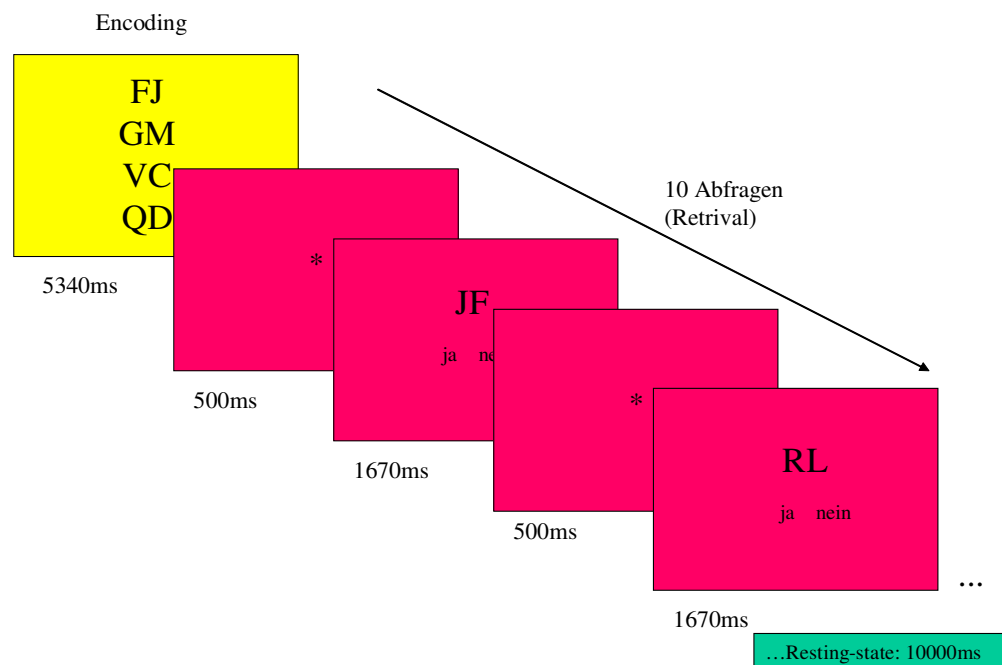


Abbildung 5: Aufbau des Paradigmas; Gliederung eines Blockes in encoding-Phase, 10 Abfragen (retrieval) und Ruhephase („resting state“)

Das Untersuchungsparadigma gliedert sich in eine encoding-Phase, in der die Lerninhalte gelernt werden, und eine retrieval-Phase, in der die Abfrage des gelernten Materials erfolgt. In der encoding-Phase wurden 4 Konsonantenpaare (target-sets) für 5340 ms gemeinsam auf dem Bildschirm präsentiert. In der anschließenden retrieval-Phase erfolgte die alternierende Präsentation eines Fixkreuzes (500ms) und des jeweils abzufragenden Buchstabensets (1670ms). Auf diese Art wurden insgesamt 10 Konsonantenpaare abgefragt. Nach der anschließenden Pause von 10000 ms folgte der nächste äquivalente Block. Innerhalb einer Session wurden 15 derartige Blöcke verwendet, die target-sets blieben dabei konstant. Es wurden 3 Sessions mit jeweils unterschiedlichen target-sets durchgeführt.

Die Probanden wurden instruiert, die in der encoding-Phase präsentierten Buchstabenpaare zu memorieren. In der folgenden retrieval-Phase sollte mittels Tastendruck so schnell und akkurat wie möglich entschieden werden, ob es sich beim präsentierten Konsonantenpaar um ein target-set ("ja"; linke Taste) oder um ein nontarget-set ("nein"; rechte Taste) handelte. Die Probanden wurden instruiert, das Stimulusmaterial in der Pause nicht weiter zu memorieren, sondern damit bis zur nächsten encoding-Phase zu warten. Dadurch sollte erreicht werden, dass die Ruhebedingung (Pause) nicht durch die kognitiven Mechanismen "gestört" wird, die in der Aktivierungsbedingung relevant sind. Durchschnittlich waren die Hälfte der Abfragen target-sets, die andere Hälfte nontarget-sets. Über alle Probanden betrachtet waren in jedem Block die Hälfte der Abfragen target-sets. Damit sollte eine konstante Aufgabenschwierigkeit erreicht werden, damit eine Gruppenanalyse durchführbar ist. Die nontarget-sets bestanden zu 40-100% (durchschnittlich 60%) aus neuen Buchstaben (NEU), zu 0-40% (durchschnittlich 20%) aus einem neuen Buchstaben und einem Buchstaben aus einem der target-sets (MIX) und zu 0-40% (durchschnittlich 20%) aus 2 Konsonanten der target-sets in anderer Zusammensetzung (REIHENFOLGE).

Diese Pseudorandomisierung der Zusammensetzung der Abfragen sowie der große Pool von nontarget-sets minimiert die Vorhersehbarkeit des Ablaufes des retrieval-Blockes, die in früheren Untersuchungen gegeben war (Jansma et al. 2001).

Für die Präsentation der Stimuli wurde die Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., SF, California; <http://nbs.neuro-bs.com>) verwendet. Damit konnte der genaue zeitliche Ablauf im Zusammenhang mit der Stimuluspräsentation definiert werden. Außerdem bietet das Programm die Möglichkeit, den zeitlichen Verlauf von Stimuluspräsentation und MRT-Scans zu synchronisieren.

Am Tag vor der eigentlichen Untersuchung im MRT wurden die Probanden nach ausführlicher Erläuterung des Paradigmas gebeten, selbiges an einem PC zu üben. Die Aufgabe glich der Aufgabe im MRT-Scanner bis auf die Tatsache, dass andere Buchstabensets verwendet wurden. Dadurch sollten die Probanden mit der Aufgabe vertraut und allgemeine aufgabenspezifische Lerneffekte (skill-learning-Effekte) minimiert werden.

3.2.3 Die fMRT-Untersuchung

Die Aufklärung über die MRT-Untersuchung erfolgte durch einen erfahrenen Radiologen, ein standardisierter Aufklärungsbogen wurde ausgefüllt. Mit einem weiteren Aufklärungsbogen erklärten die Probanden ihr Einverständnis für die fMRT-Untersuchung im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung, zudem erhielten die Probanden eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Teilnahme am Experiment.

Um eventuelle Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde der Kopf der Probanden mit seitlich angebrachten Polsterkissen fixiert, außerdem wurden die Versuchspersonen instruiert, sich während des Scans möglichst nicht zu bewegen. In der rechten Hand des Probanden befand sich eine MRT-taugliche optische Tastatur mit zwei Tasten (Lumitouch TM, Photon Control Inc., Barnaby, Canada), die die Reaktionen auf das Stimulusmaterial registrierte.

Die Darbietung des Stimulusmaterials erfolgte über einen PC im Kontrollraum mittels der Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., SF, California; <http://nbs.neuro-bs.com>). Über einen Beamer wurde das Bild in Richtung des MR-Scanners projiziert. Ein Spiegelsystem leitete das Bild auf eine Mattscheibe um, die an der Kopfspule des Scanners befestigt war. Dadurch konnten die Probanden das Stimulusmaterial mit einem Sichtwinkel von etwa 90° betrachten. Zur anatomischen Lokalisation der Schichten (Schichtplanung) wurde ein Scout aufgenommen. Anschließend erfolgte die eigentliche kognitive Aufgabe.

Pro Session wurden 262 Bilder aufgenommen. Eine Session dauerte etwa 12 Minuten. Nach Beendigung des letzten funktionellen Scans wurde eine etwa 10minütige anatomische Aufnahme durchgeführt.

Für die Untersuchung wurde ein 1,5 Tesla Siemens Vision Ganzkörper-Magnetom Scanner des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie / Universitätsklinikums der FSU Jena, verwendet. Das Gerät besitzt spezielle Gradientenspulen für die schnelle Bildgebung und eine zirkular polarisierende Kopfspule. Für die funktionellen Scans wurde eine T2*-gewichtete Epi-Sequenz mit einer 64*64 Matrix, einem field of view (FoV) von 220 mm, einer Repetitionszeit (TR) von 2,6 s, einer Echozeit (TE) von 60 ms und einem

Flipwinkel von 90° verwendet. Pro EPI-Bild wurden 24 transversale Schichten mit einer Schichtdicke von 5 mm, einem Interslice-Gap von 10% (0,5 mm) und einer Voxelgröße von $3,44 * 3,44 * 5$ mm aufgenommen.

Für die anschließende T1-gewichtete anatomische Aufnahme wurde eine 3D-Gradienten-Echo-Sequenz mit einer $256 * 160$ -Matrix, einer Voxelgröße von $1 * 1 * 1,5$ mm und 160 Schichten verwendet.

3.3 Analyse der Verhaltensdaten

Nach Extraktion der Reaktionszeiten wurden diese mittels SPSS (SPSS Inc.) analysiert. Es wurden nur die richtigen Antworten berücksichtigt. Im Falle niedriger Fehlerraten soll damit die Fehlervarianz minimiert werden (Fazio 1990). Die Fehlerrate lag bei den Probanden zwischen 2% und 5,1% und damit deutlich unter dem kritischen Wert von 10%. Die richtigen Antworten eines Blockes wurden anschließend gemittelt.

Die so erhaltenen Reaktionszeiten der einzelnen Probanden wurden schließlich gemittelt. Mit einer Regressionsanalyse wurde dann die Korrelation der Reaktionszeiten der Gruppe mit einer der Lernkurve entsprechenden Potenzfunktion untersucht.

Die Reaktionszeiten der einzelnen Probanden wurden mit einer matlab-Regressionsanalyse hinsichtlich der Geschwindigkeit des Reaktionszeitabfalles untersucht. Der dabei ermittelte Parameter „Lernkonstante“ gibt an, nach welcher Anzahl von Blöcken die Reaktionszeit um etwa 60% abgefallen ist (siehe 3.5.1).

3.4 Analyse der Bilddaten

Sämtliche funktionellen Bildgebungsdaten wurden mit der Software SPM99 ausgewertet (Wellcome Departement of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

3.4.1 Vorverarbeitung

Die ersten drei funktionellen Aufnahmen wurden aufgrund zu erwartender T1-Artefakte nicht verwendet. Zur Korrektur des zeitlichen Versatzes bei der Akquirierung eines Gehirnvolumens wurde das slice-timing durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte die Bewegungskorrektur. Probanden, die eine Bewegung von >3 mm bzw. $>3^\circ$ aufwiesen wurden

von der Analyse ausgeschlossen. Anschließend wurden die Bilder in einen standardisierten anatomischen Raum transformiert. Dafür wurde zuerst das anatomische Bild der Probanden auf ein anatomisches Template normalisiert. Anschließend wurden die funktionellen Bilder der Probanden auf ihre jeweiligen anatomischen Aufnahmen coregistriert. Die ermittelten Parameter aus der Normalisierung (1. Schritt) wurden nun auf die coregistrierten funktionellen Bilder angewendet. Mit dieser Methode erfolgt eine Transformation der funktionellen Bilder in einen Standardraum ohne Verwendung eines schlecht auflösenden EPI-Templates. Anschließend wurden die Bilder mit $2 \times 2 \times 2$ mm Voxelgröße neu geschrieben und schließlich mit einem smoothing-Filter von 10 mm geglättet.

3.4.2 Statistische Auswertung

Die funktionellen Scans erfassten 3 grundlegende gedächtnisrelevante Abschnitte. Zum einen das Speichern der präsentierten Buchstaben-Sets (encoding), weiterhin das Aufrechterhalten der gespeicherten Informationen im Arbeitsgedächtnis (maintenance). Ferner einen Vorgang, der die gespeicherten Informationen mit den Abfrageitems vergleicht und schließlich eine Antwortreaktion auslöst (retrieval).

In der statistischen Auswertung mit SPM99 wurden die akquirierten Scans diesen Anteilen entsprechend des Paradigmen Designs zugeordnet. Scans, die während der encoding-Phase akquiriert wurden, sind der encoding-Bedingung und Scans, die während der retrieval-Phase aufgenommen wurden, der retrieval-Bedingung zugeordnet worden. Da nach Präsentation der zu memorierenden Buchstabensets direkt die Abfrage des gespeicherten Materials erfolgte, existiert keine explizite maintenance-Phase.

Jede der so definierten Bedingungen für jeweils 3 Lernsessions entspricht einer Spalte in der Designmatrix. Alle übrigen Scans werden von SPM99 automatisch einer Ruhebedingung („baseline“-Bedingung) zugeordnet. Diese Informationen sind die Grundlage für die von SPM99 modellierte Rechteckfunktion („box-car“), die als Grundlage für das multiple lineare Regressionsmodell dient.

Es wurden nun 2 unterschiedliche Auswertstrategien verwendet, um einen Signalabfall mit zunehmender Übung zu modellieren. Außerdem wurden ein Signalanstieg sowie der „retrieval gegen Ruhe“- Kontrast modelliert. Sämtliche Analysen beschränken sich auf die retrieval-Phase des Paradigmas, da das Modell der kontrollierten und automatischen Informationsverarbeitung (Schneider und Shiffrin 1977); siehe 1.2.1) den Abruf gespeicherter

Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis fokussiert. Die Scans der encoding-Phase werden also, obgleich mit SPM als solche definiert, in der Analyse nicht betrachtet.

3.4.2.1 Lineare Signalveränderungen

Kontrast: linearer Signalabfall

Die Scans der retrieval-Phase jeder Lernsession wurden in 4 Anteile untergliedert. Ein linearer Signalabfall vom 1. bis zum 4. Anteil jeder Lernsession wurde als Kontrast modelliert (Abbildung 6).

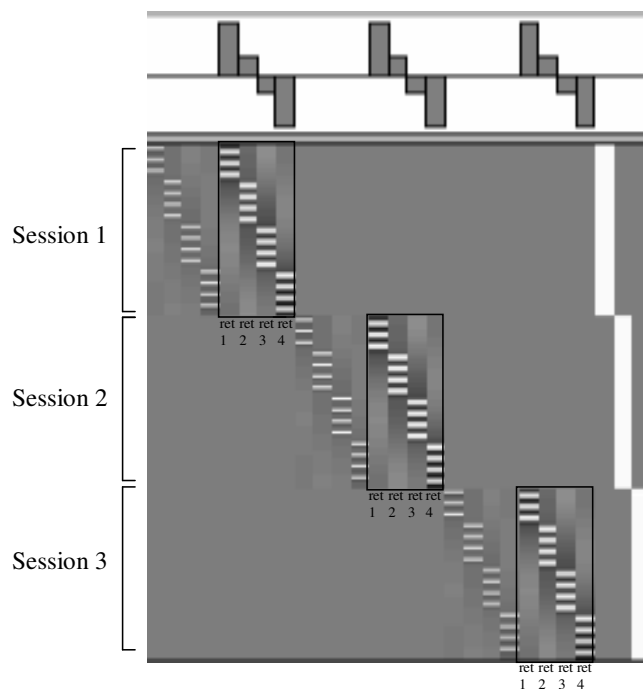


Abbildung 6: SPM-Kontrastmanager: Modellierung eines linearen Signalabfalles in der retrieval-Phase über 4 Anteile einer Lernsession für Session 1-3

Der darauf folgende t-Test überprüft die Signifikanz der ermittelten Regressoren für jeden Voxel. Die resultierenden Aktivierungsmaps für jeden Probanden zeigen, betrachtet für alle 3 Lernsessions, die Hirnareale, die in der retrieval-Bedingung einer Lernsession einen linearen Signalabfall aufweisen. Anschließend wurden in einer Gruppenanalyse die Aktivierungsmaps

aller Probanden in einen t-Test einbezogen. Das resultierende Aktivierungsbild trifft eine Aussage über selbigen Signalabfall für das Probandenkollektiv.

Kontrast: linearer Signalanstieg

Adäquat zum Kontrast “linearer Signalabfall” wurde ein linearer Signalanstieg modelliert. Die Kontrastwerte für die retrieval-Anteile 1-4 umgekehrt wurden hier lediglich umgekehrt.

3.4.2.2 Kontrast: exponentieller Signalabfall

Zur Modellierung eines exponentiellen Signalabfalls mit der Zeit wurde in das allgemeine lineare Modell eine benutzerspezifische Kovariable integriert. Als Zeitkonstante, die den Zeitpunkt beschreibt, an dem das Signal um etwa 63% abgefallen ist, wurde ein Wert von 50 Sekunden gewählt, da die Analyse der Verhaltensdaten im Mittel eine derartige Zeitkonstante aufwies (siehe 4.1). Dieser exponentielle Signalabfall wurde für die retrieval-Bedingung modelliert und in einem Kontrast für alle 3 Lernsessions abgebildet (Abbildung 7).

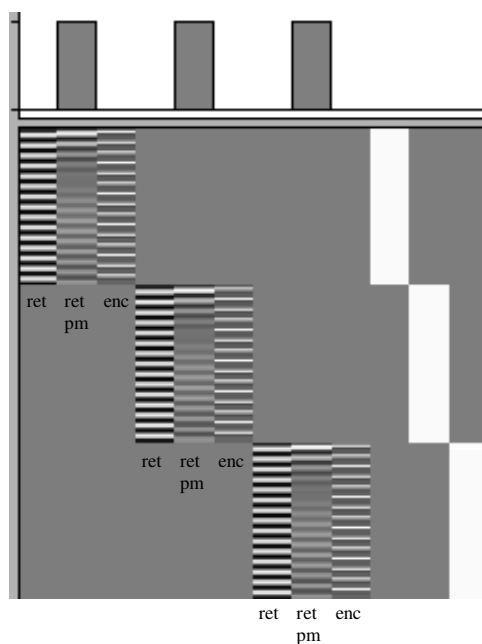


Abbildung 7: SPM-Kontrastmanager: Modellierung eines exponentiellen Signalabfalles in der retrieval-Phase mit Hilfe einer in das statistische Modell einbezogenen Kovariable für Session 1-3

Der darauf folgende t-Test überprüft die Signifikanz der ermittelten Regressoren für jeden Voxel. Die resultierenden Aktivierungsmaps für jeden Probanden zeigen, betrachtet für alle 3 Lernsessions, die Hirnareale, die in der retrieval-Bedingung einen exponentiellen Signalabfall aufweisen. Anschließend wurden in einer Gruppenanalyse die Aktivierungsmaps aller Probanden in einen T-Test einbezogen. Das resultierende Aktivierungsbild trifft eine Aussage über selbigen Signalabfall für das Probandenkollektiv.

3.4.2.3 Kontrast: „retrieval gegen Ruhe“

Die gesamte retrieval-Bedingung wurde hier gegen die Ruhebedingung kontrastiert. Der darauf folgende t-Test überprüfte die Signifikanz der ermittelten Regressoren für jeden Voxel. Die resultierenden Aktivierungsmaps für jeden Probanden zeigen, betrachtet für alle 3 Lernsessions, die Hirnareale, die in der retrieval-Bedingung einer Lernsession aktivieren. Anschließend wurden in einer Gruppenanalyse die Aktivierungsmaps aller Probanden in einen t-Test einbezogen. Das resultierende Aktivierungsbild trifft eine Aussage über selbigen Sachverhalt für das Probandenkollektiv.

3.5 Weitergehende Analysen

3.5.1 Detaillierte Zeitreihenanalyse und Bestimmung der Lernkonstante

Die erstellten Aktivierungsmaps der Gruppenanalysen geben Auskunft darüber, in welchen Hirnarealen der modellierte Signalverlauf auftrat. Um eine Aussage über den zeitlichen Verlauf des fMRT-Signals in einer bestimmten Hirnregion zu treffen, wurde eine Zeitreihenanalyse durchgeführt. Dafür wurden auf Probandenebene einzelne Brodmann-Areale entsprechend der a priori Hypothesen maskiert („regions of interest“; ROIs). Da in der vorliegenden Studie primär Übungseffekte auf das Arbeitsgedächtnis von Interesse sind, wurden Hirnregionen ausgewählt, die dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden können (frontal BA 6, 9, 46, 47, parietal BA 7, 40 (Cabeza und Nyberg 2000)), sofern sie in der kategoriellen SPM-Analyse aktiviert waren.

Innerhalb des maskierten Bereiches wurde nun nach dem Signalmaximum des Kontrastes von Interesse gesucht. Es resultiert für jeden Probanden der Voxel, der im maskierten Brodmann-Areal das Maximum des gewählten Kontrastes darstellt und damit am ehesten dem modellierten Signalverlauf entspricht. Alle dieses Maximum umgebenden Voxel im Abstand von 6 Voxeln bilden ein kugelförmiges Cluster. Als Zeitreihe wird nun für jeden Voxel und

für jeden Scan ein Aktivierungswert gebildet. Die Aktivierungswerte aller im Cluster enthaltenen Voxel werden gemittelt und extrahiert.

Die Weiterverarbeitung der extrahierten Daten erfolgte mit Excel (Microsoft ®). Da jedem Scan ein Wert in der Zeitreihe zugeordnet ist, wurden diese zunächst den entsprechenden Bedingungen des Paradigmas zugeordnet.

Da es sich um Rohdaten handelt, d.h. Daten, die vor der Definition des allgemeinen linearen Modells stehen, sind alle modellierten Störgrößen sowie die BOLD-Verzögerung nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund verschiebt sich die Zuordnung von einem Scan und der zu dieser Zeit durchgeführten Aufgabenbedingung um etwa 5 Sekunden, was der Latenz der BOLD-Funktion entspricht. Dieser Tatsache wurde durch eine entsprechende Verschiebung der Zuordnung von Scans und Aufgabenbedingung Rechnung getragen. Die einzelnen Aktivierungswerte der retrieval-Bedingung wurden nun mit dem Mittelwert der Ruhebedingung des gleichen Blockes subtrahiert. Die Weiterverarbeitung dieser „retrieval-minus-Ruhe-Zeitreihen“ erfolgte mit SPSS.

Nach Mittelung der individuellen Zeitreihen wurde für die Gruppe entsprechend des der Zeitreihenanalyse zugrunde liegenden Kontrastes (linearer Signalabfall vs. exponentieller Signalabfall) im SPSS eine Regressionsanalyse linearer oder logarithmischer Art durchgeführt, um den Verlauf der Zeitreihe statistisch zu determinieren.

Auch für die Bestimmung der Geschwindigkeit des Signalabfalls auf individueller Ebene wurden Zeitreihenanalysen durchgeführt. Für die dafür verwendeten SPM-Kontraste wurden jeweils die Scans der retrieval-Phase des ersten Viertels einer Lernsession mit denen des letzten Viertels verglichen. Dadurch sollte eine lineare oder exponentielle „Vormodellierung“ der Zeitreihen verhindert werden, die interindividuelle Unterschiede minimiert hätte. Die Zeitreihen aller arbeitsgedächtnisrelevanten Areale, die bei diesem Kontrast aktivierten, wurden gemittelt verwendet.

Die so erhaltenen Zeitreihen wurden mit einer Matlab-Regressionsanalyse hinsichtlich der Geschwindigkeit des Signalabfalls untersucht. Die Routine für die mathematische Software Matlab, die auch für die Analyse der Reaktionszeiten verwendet wurde, ist eigens für diese Studie programmiert worden. Die Entwicklung war erforderlich, weil es mit anderen Algorithmen zur Regressionsanalyse (z.B. SPSS) nicht möglich war, die Geschwindigkeit des Abfalls einer gefitteten Potenzfunktion direkt zu quantifizieren. Der Regressionsanalyse liegt folgende mathematische Funktion zugrunde:

$$y = p_1 + p_2 \cdot e^{-x/p_3}.$$

Der Parameter p_1 stellt die minimal zu erreichende Reaktionszeit nach dem Lernprozess dar, er entspricht der Basislinie der Regressionsfunktion. Der Parameter p_2 entspricht dem Lernpotential, d.h. der Spanne der im Lernvorgang aufgetretenen Reaktionszeitveränderungen. Die Geschwindigkeit der Reaktionszeitveränderung wird durch den Parameter p_3 dargestellt. Im Sinne einer Zeitkonstante wird hier beschrieben, zu welchem Zeitpunkt (in Blöcken) beim Proband etwa 63% des insgesamt zu erreichenden Reaktionszeitabfalles aufgetreten ist.

3.5.2 Korrelation von Reaktionszeiten und Zeitreihenanalysen

Ausgehend von der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Abfalls der Reaktionszeiten und der Geschwindigkeit des Abfalls des fMRT-Signals gibt, wurden beide Parameter miteinander korreliert. Die mit der matlab-Routine ermittelten Lernkonstanten der Zeitreihenanalysen wurden gegen die Lernkonstanten der Analyse der Reaktionszeiten aufgetragen. Während des funktionellen Scans konnten für einen Probanden keine Reaktionszeiten aufgezeichnet werden. Die Bestimmung der Lernkonstanten sowie deren Korrelation wurden daher nur für die verbleibenden 9 Probanden durchgeführt.

4 Ergebnisse

Sämtliche Ergebnisse der Reaktionszeiten und fMRT-Daten beziehen sich auf eine Mittelung aller 3 durchgeführten Lernsessions. Für die Auswertung der Reaktionszeiten und fMRT-Zeitreihen wurden darüber hinaus alle Werte eines Blockes gemittelt. Sämtliche Kontrastbilder wurden mittels einer „grey matter mask“ maskiert, so dass sämtliche Strukturen außerhalb der Hirnrinde ausgeblendet und somit nicht mit analysiert wurden.

4.1 Verhaltensdaten

Ausgehend von den aufgezeichneten logfiles, wurden die Reaktionszeiten extrahiert und analysiert, wobei nur richtige Antworten berücksichtigt wurden. Damit soll im Falle niedriger Fehlerraten die Fehlervarianz minimiert werden (Fazio 1990). Die Fehlerrate lag bei den Probanden zwischen 2% und 5,1% und damit deutlich unter dem kritischen Wert von 10%. Der Verlauf der Reaktionszeiten für das Probandenkollektiv ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 8).

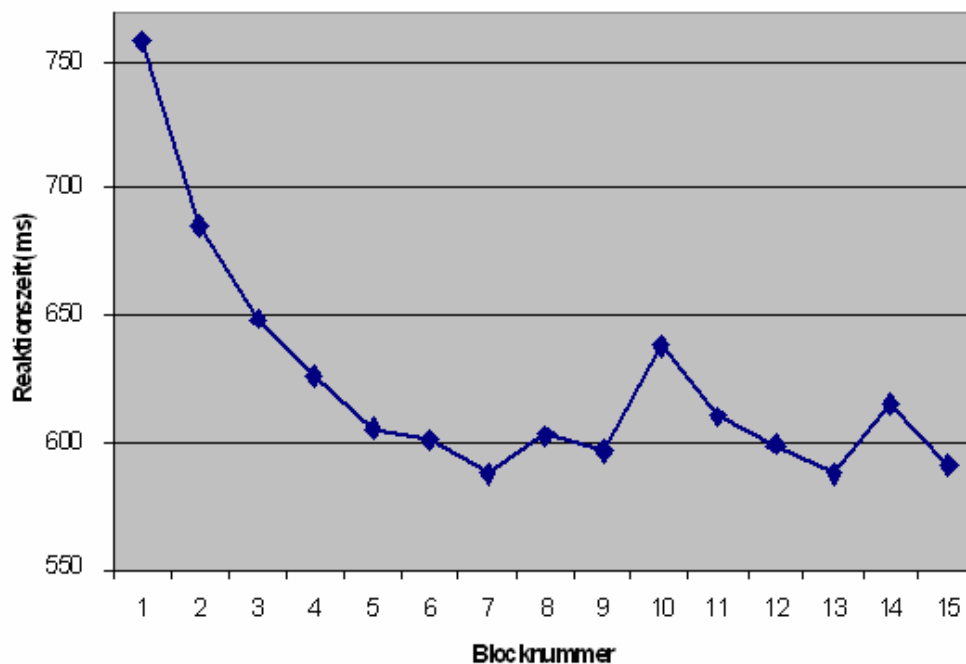


Abbildung 8: Verlauf der Reaktionszeiten innerhalb der Blöcke einer Lernsession gemittelt über alle Probanden

Für den Versuch einer mathematischen Beschreibung der Lernkurve erscheint eine Potenzfunktion am robustesten, unabhängig von der verwendeten Methode (Newell und Rosenbloom 1981). Eine Regressionsanalyse hinsichtlich einer Potenzfunktion wurde auf die Reaktionszeiten angewendet (Abbildung 9).

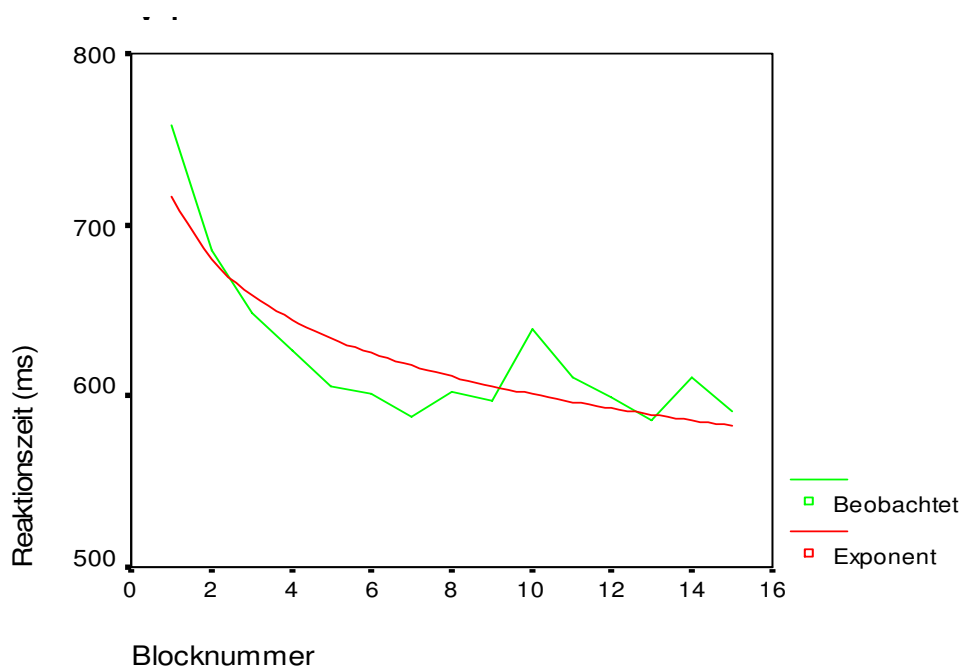


Abbildung 9: Reaktionszeiten Gruppe; Regressionsanalyse; Funktion $Y=b_0*(t^{b_1})$

$b_0=7166,81$; $b_1=-0,0764$; $F=38,35$; $p<0,01$

Um eine Aussage über die Lerngeschwindigkeit der einzelnen Probanden treffen zu können, wurden die individuellen Reaktionszeiten mit einer Regressionsanalyse in matlab analysiert. Der Parameter „Lernkonstante“ gibt dabei an, nach welcher Anzahl von Lernblöcken die auf die Reaktionsdaten gefittete Potenzfunktion um etwa 63% abgefallen ist. Die auf diese Weise durchgeführten Regressionsanalysen sind in der Folge dargestellt (Abbildung 10).

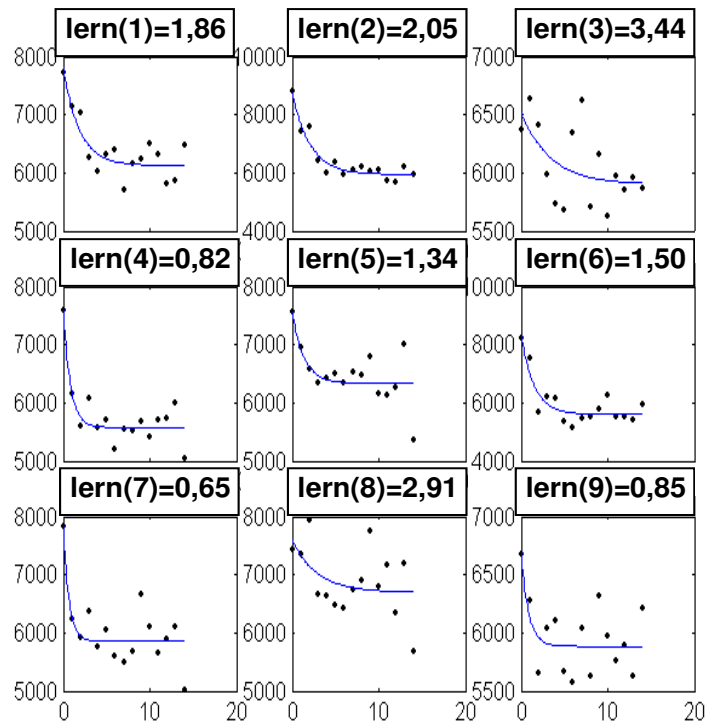


Abbildung 10: Regressionsanalyse der Reaktionszeiten für Proband 1-9:
Bestimmung der Lernkonstanten

4.2 fMRT-Daten

Nach der Beschreibung der Performancedaten sollen nun die neuronalen Aktivierungen dargestellt werden. Die dabei verwendeten Begriffe „Aktivierung“ und „verminderte Aktivierung“ beziehen sich auf eine Signaländerung der hämodynamischen Antwortfunktion, die im Rahmen des allgemeinen linearen Modells geschätzt wird und positiv oder negativ von einer Referenzlinie abweicht.

Sämtliche Kontrastbilder sind Resultate einer Gruppenanalyse mit dem Random-Effects-Modell (siehe 1.3.3.3). Die Ergebnisse wurden nach der Theorie der Gaußschen Felder korrigiert (Friston et al. 1996). Alle angegebenen Koordinaten befinden sich im Talairach-Raum (Talairach und Tournoux 1988). Im Zentrum der Betrachtung stehen die funktionellen Aufnahmen, die in der retrieval-Phase akquiriert wurden, d.h. während der Abfrage der zu lernenden Items.

4.2.1 Retrieval-gegen-Ruhe

Mit diesem Kontrast werden alle Aktivierungen identifiziert, die in der retrieval-Bedingung im Vergleich zur Ruhe auftraten. Vor der Modellierung lernspezifischer Effekte soll somit eine Orientierung über die in der retrieval-Bedingung generell aufgetretenen Aktivierungen erlangt werden.

Es zeigten sich vorwiegend Aktivierungen im rechten Kleinhirn, im Frontalhirn (BA 8/9/32 rechts, BA 8/32 links), okzipital (BA 19/37 links) sowie im Putamen (Tabelle 1, Abbildung 11).

	Talairach-Koordinaten					
Region	BA	Seite	T	x	y	z
<i>frontal</i>						
Gyrus frontalis medius	8/9/32	r	9,13	28	-6	33
Gyrus frontalis inferior	47	r	6,75	36	23	-11
Gyrus cinguli	8/32	l	7,81	-12	14	42
Insula	6/47	l	6,48	-42	3	15
<i>parietal</i>						
Gyrus postcentralis	1/2/3	l	5,27	-57	-23	42
Gyrus parietalis superior	7	l	8,35	-30	-59	55
<i>okzipital</i>						
Gyrus occipitalis inferior, Gyrus temporalis inferior, Gyrus fusiformis	19/37	l	8,7	-46	-70	0
<i>subkortical</i>						
Kleinhirn		r	9,14	38	-44	-25
Putamen		l	8,48	-22	4	3
Putamen		r	4,69	24	-5	9

Tabelle 1: retrieval gegen Ruhe; unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 16 Voxel

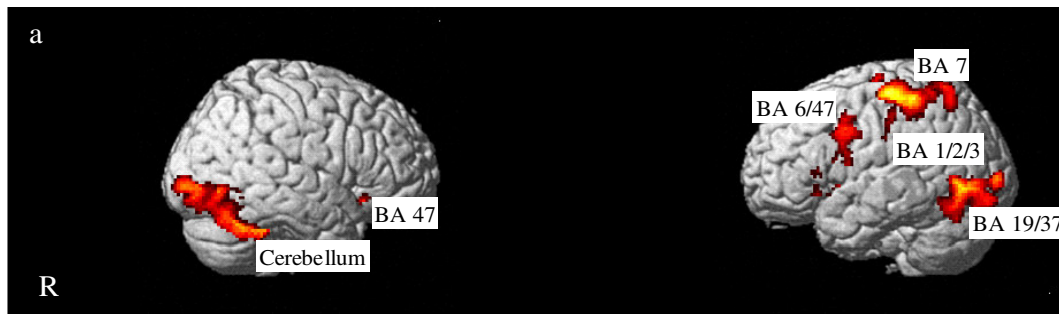


Abbildung 11: Retrieval gegen Ruhe: Projektionen auf Standardhirn, unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 16 Voxel

4.2.2 Retrieval: linearer Signalabfall

Alle Aktivierungen, die in der retrieval-Bedingung einen linearen Signalabfall zeigen, werden mit diesem Kontrast identifiziert.

Aktivierungen fanden sich überwiegend rechts frontal (BA 8/9/32; BA 9/46; BA 47) sowie bilateral in visuellen Arealen (BA 18/19/37 links, BA 18/19/36 rechts). Weiterhin aktivierten frontopolare Areale (BA 10/11 bilateral), parietale kortikale Bereiche (BA 22/40 bilateral, BA 5/7 links) und Areale im Temporalhirn (BA 19/39 rechts, BA 22/40 links) (Tabelle 2, Abbildung 12).

	Talairach-Koordinaten					
Region	BA	Seite	T	x	y	z
<i>frontal</i>						
Gyrus frontalis superior, Gyrus cinguli	8/9/32	r	10,63	10	35	33
Gyrus frontalis superior/medius	9/46	r	9,33	26	56	29
Gyrus frontalis superior/medius	10/11	l	7,94	-32	56	-4
Gyrus frontalis superior/medius	10/11	r	7,72	32	50	-6
Gyrus frontalis medius	9/46	r	6,7	42	32	28
Gyrus frontalis medius	10	l	5,19	-30	55	10
Gyrus frontalis inferior	47	r	4,8	38	21	-16
<i>parietal</i>						
Lobus parietalis inferior	40/22	r	6,07	63	-47	26
Lobus parietalis superior	5/7	l	5,87	-32	-47	65
Lobus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior	22/40	l	5,58	-55	-45	23
<i>temporal</i>						
Gyrus temporalis medius	19/39	r	9,4	44	-71	18
Lobus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior	22/40	l	5,58	-55	-45	23
<i>okzipital</i>						
Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis	18/19/37	l	9,61	-30	-72	-8
	18/19/36	r				

Tabelle 2: retrieval: linearer Signalabfall, unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 15 Voxel

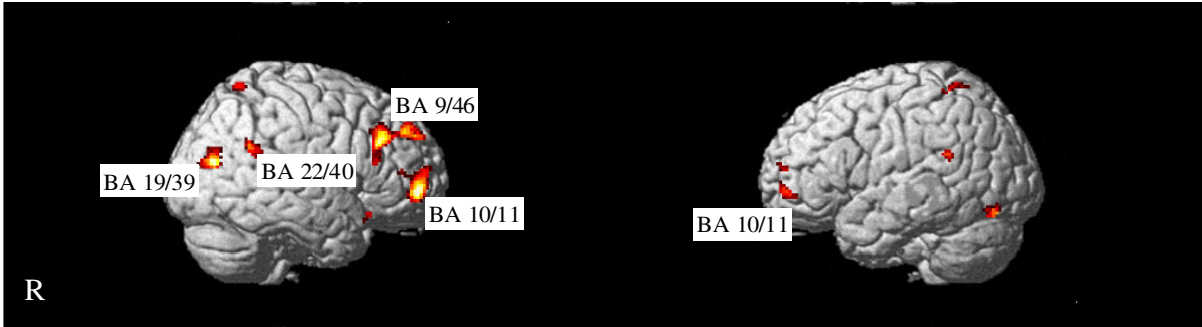


Abbildung 12: retrieval: linearer Signalabfall: Projektionen auf Standardhirn, unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 15 Voxel

4.2.3 Retrieval: linearer Signalanstieg

Zur Identifikation der Hirnareale, die einen linearen Signalanstieg in der retrieval-Bedingung zeigten, wurde dieser Kontrast gewählt. Es fanden sich Aktivierungen im parietalen Kortex (BA 39 links) sowie präzentral (BA 4 links) (Tabelle 3, Abbildung 13).

Talairach-Koordinaten						
Region	BA	Seite	T	x	y	z
<i>frontal</i>						
Gyrus präcentralis	4	l	5	-51	-10	37
<i>parietal</i>						
Lobus parietalis inferior	39	l	5,64	-46	-66	35

Tabelle 3: retrieval: linearer Signalanstieg, unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 15 Voxel

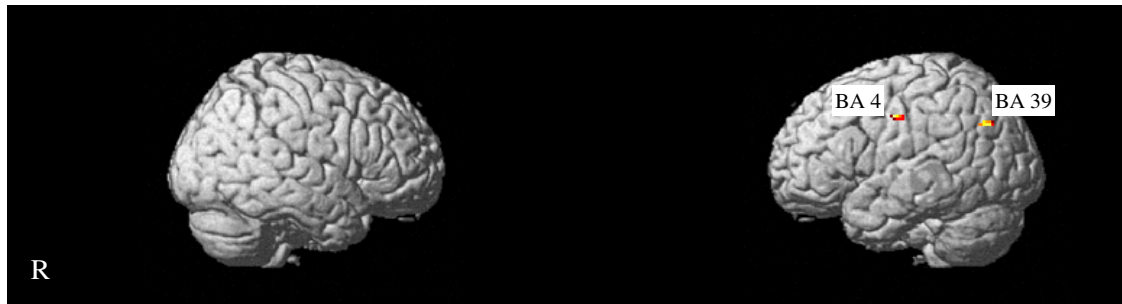


Abbildung 13: retrieval: linearer Signalanstieg, Projektionen auf Standardhirn, unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 15 Voxel

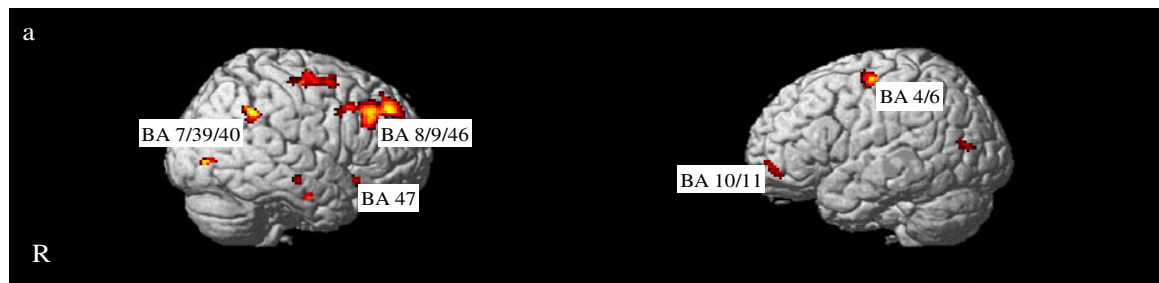
4.2.4 Retrieval: exponentieller Signalabfall

Um Hirnareale zu identifizieren, die in der retrieval-Bedingung einen exponentiellen Signalabfall zeigten, wurde dieser Kontrast gewählt.

Aktivierungen fanden sich vorwiegend im rechten Frontalhirn (BA 8/9/32, BA 8/9/46, BA 47, BA 4/6), außerdem frontopolar links (BA 10/11), präzentral (BA 4/6 bilateral), im rechten Parietallappen (BA 7/39/40), temporal rechts (BA 20, BA 21) sowie okzipital (BA 17/18/19 links, BA 18/19 rechts, BA 17 rechts) (Tabelle 4, Abbildung 14).

	Talairach-Koordinaten					
Region	BA	Seite	T	x	y	z
<i>frontal</i>						
Gyrus frontalis superior, Gyrus cinguli	8/9/32	r	13,09	8	36	29
Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius	8/9/46	r	10,57	44	35	35
Gyrus präcentralis	4/6	l	8,92	-36	-9	58
Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Gyrus präcentralis	4/6	r	6,05	22	-11	50
Gyrus frontalis superior Gyrus frontalis medius	10/11	l	7,45	-32	54	-6
Gyrus frontalis inferior	47	r	5,08	34	-19	12
<i>parietal</i>						
Lobus parietalis inferior	7/39/40	r	7,58	42	-47	36
<i>okzipital</i>						
Gyrus occipitalis superior	17/18/19	l	7,5	-18	-58	3
Gyrus occipitalis medius, Gyrus occipitalis inferior	18/19	r	7,06	32	-78	4
Gyrus occipitalis medius, Precuneus	17/18	l	6,41	-26	-63	20
Gyrus occipitalis superior, Cuneus	17	r	5,45	20	-71	15
Gyrus lingualis	18/19	r	5,2	12	-56	1
<i>temporal</i>						
Gyrus temporalis inferior	20	r	5,85	55	-11	-21
Gyrus temporalis medius	21	r	5,05	61	-18	-11

Tabelle 4: retrieval: exponentieller Signalabfall, unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 17 Voxel



BA 8/9/32 rechts

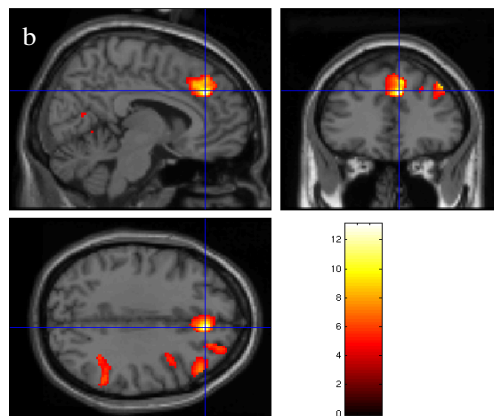


Abbildung 14: retrieval: exponentieller Signalabfall, Projektionen auf Standardhirn, unkorrigiert, $p=0,001$, Schwellenwert für Clustergröße: 17 Voxel; (a) Projektion auf Hirnoberfläche (b) Projektion auf Hirnschnitte: BA 8/9/32 rechts

Weitergehende Analysen

Zeitreihenanalysen

Für weitergehende Analysen wurden in den aktiven Hirnregionen, die dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden können (frontal BA 6, 9, 46, 47, parietal BA 7, 40 (Cabeza und Nyberg 2000), Zeitreihen extrahiert. Die Resultate dieser Analysen werden nachfolgend dargestellt. Alle gezeigten Zeitreihen stellen Gruppenmittelwerte dar.

Die Zeitreihen, die sich vom Kontrast „linearer Signalabfall“ ableiteten, sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 15).

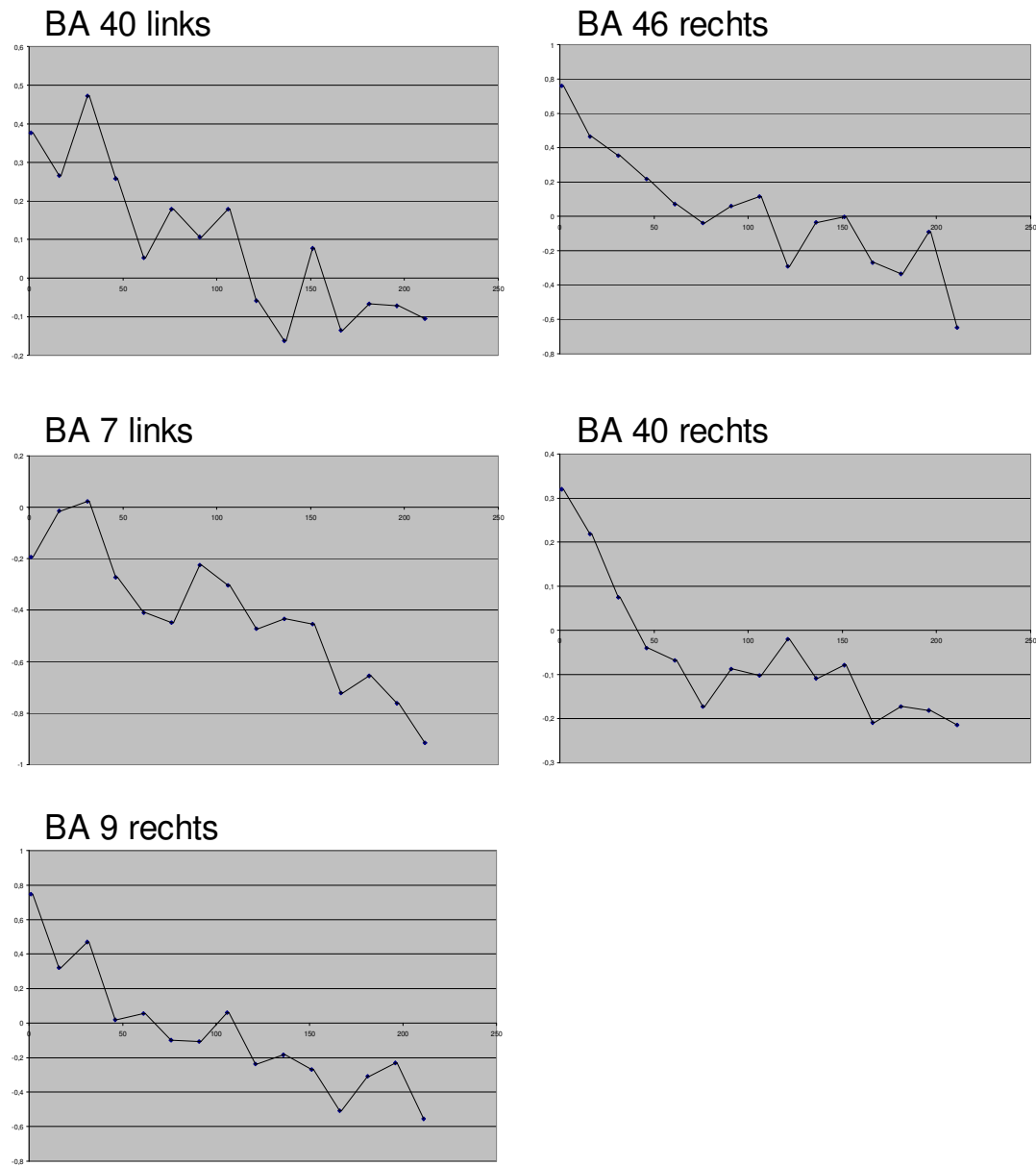
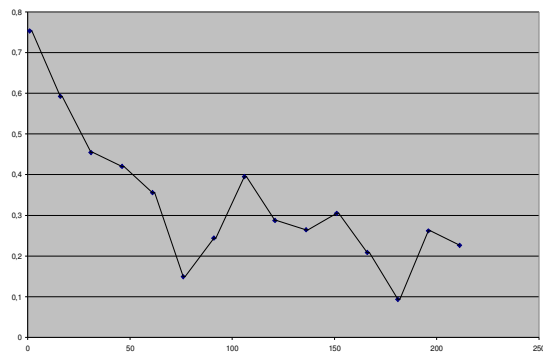


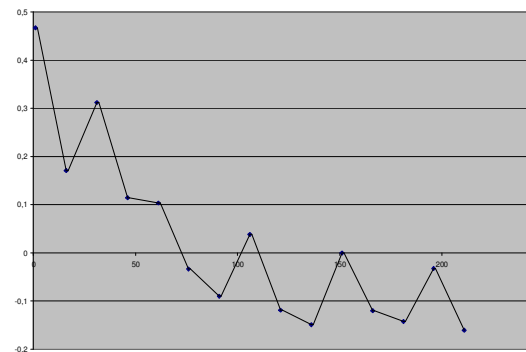
Abbildung 15: Zeitreihenanalysen für retrieval: linearer Signalabfall

Nachfolgend findet sich die Darstellung der Zeitreihen, welche vom Kontrast „exponentieller Signalabfall“ ausgehen (Abbildung 16).

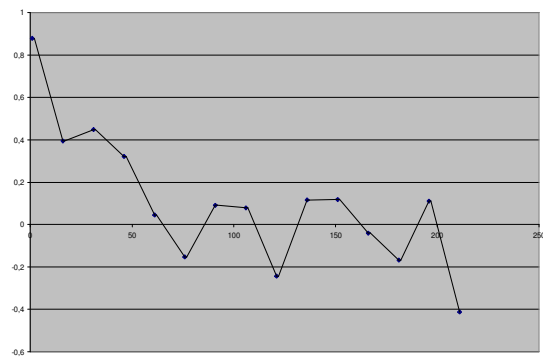
BA 6 links



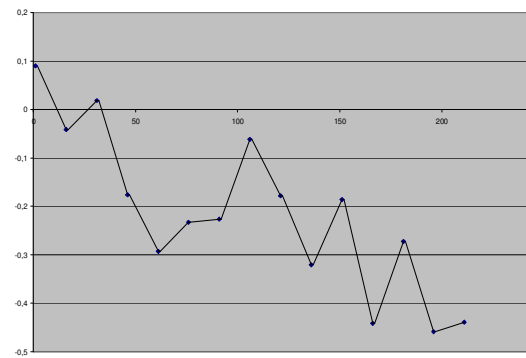
BA 6 rechts



BA 46 rechts



BA 7 rechts



BA 9 rechts

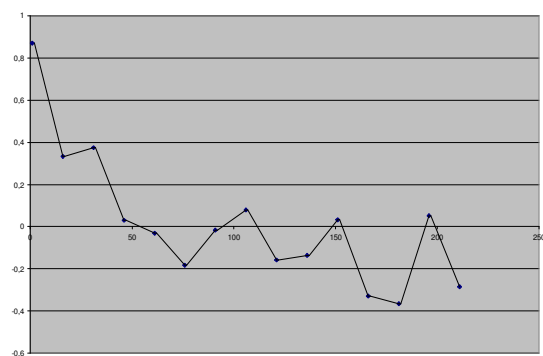


Abbildung 16: retrieval: exponentieller Signalabfall

Ausgehend vom Kontrast „linearer Signalanstieg“ wurden nachfolgende Zeitreihen dargestellt (Abbildung 17).

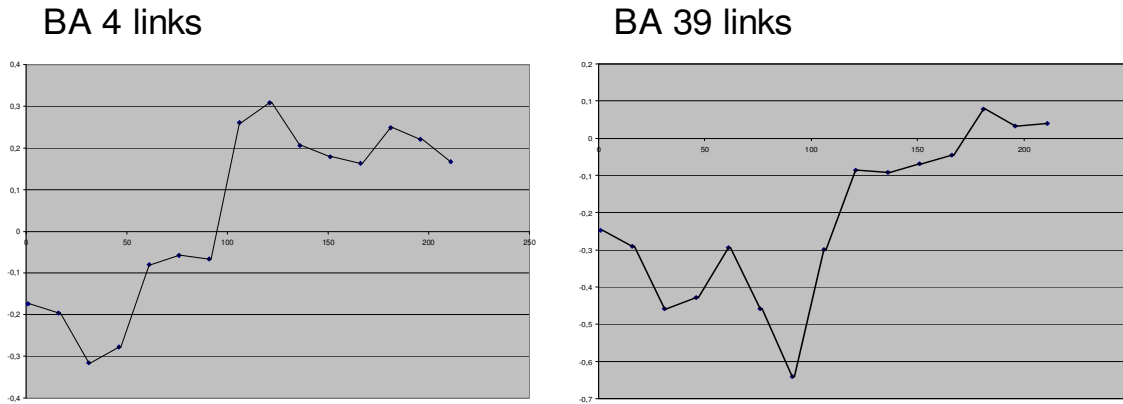


Abbildung 17: retrieval: linearer Signalanstieg

Analog zur Analyse der Verhaltensdaten wurden die Zeitreihen der einzelnen Probanden mit einer Matlab-Routine analysiert, um mit Hilfe des Parameters „Lernkonstante“ eine Aussage über die Geschwindigkeit des Signalabfalls treffen zu können. Die auf diese Weise durchgeführten Regressionsanalysen finden sich in Folge (Abbildung 18).

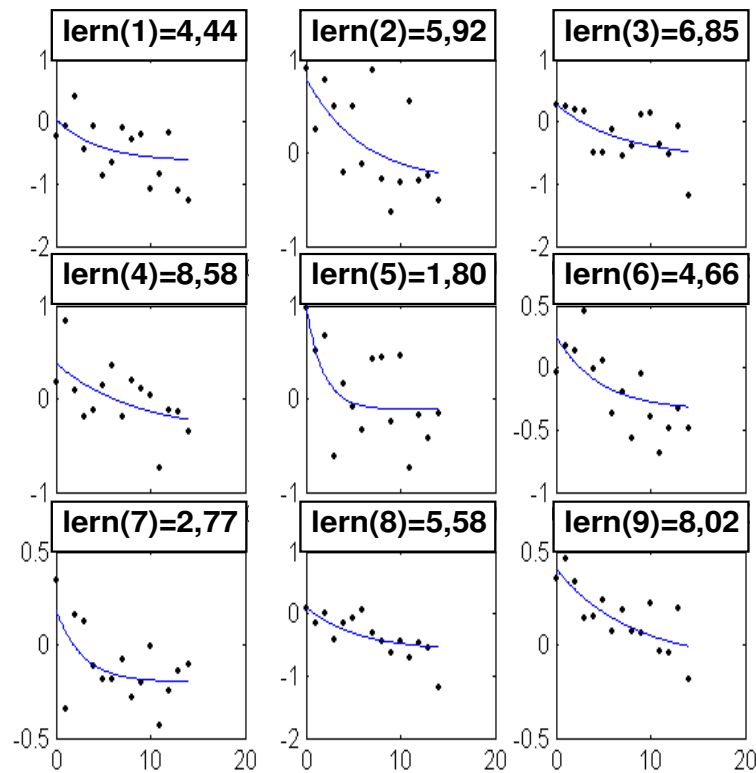


Abbildung 18: Regressionsanalyse der Zeitreihen: Bestimmung der Lernkonstanten in Arealen des Arbeitsgedächtnisses: BA 6 links; BA 9 rechts; BA 46 rechts; BA 7 links; BA 7 rechts; BA 40 rechts für den Kontrast „retrieval 1 vs. retrieval 4“

Korrelation von Performanzdaten und Zeitreihen

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Performanzdaten und Zeitreihen besteht, wurden die Lernkonstanten beider Parameter gegeneinander aufgetragen (Tabelle 5, Abbildung 19).

Proband Nr.	Lernkonstante Reaktionszeiten	Lernkonstante Zeitreihen
1	1,86	4,44
2	2,05	5,92
3	3,44	6,85
4	0,82	8,58
5	1,34	1,8
6	1,5	4,66
7	0,65	2,77
8	2,91	5,58
9	0,85	8,02

Tabelle 5: Korrelation der Lernkonstanten: Reaktionszeiten vs. Zeitreihenanalysen

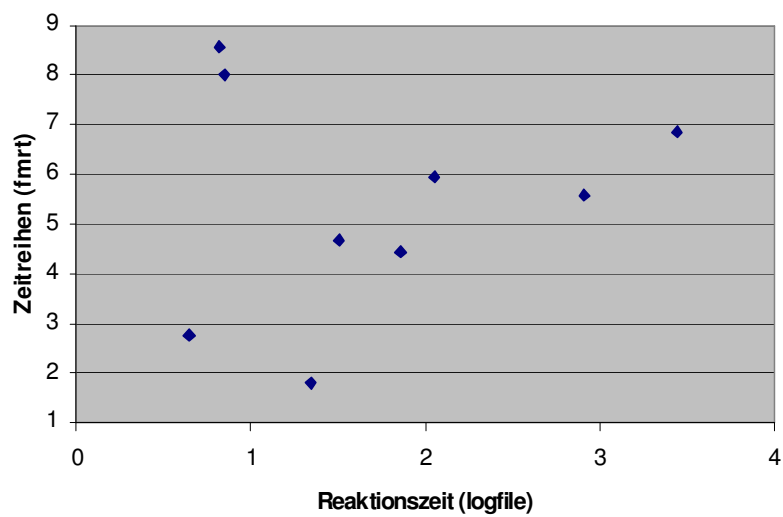


Abbildung 19: Korrelation der Lernkonstanten: Reaktionszeiten vs. Zeitreihenanalysen

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sind funktionelle neuroanatomische Korrelate für durch Training verursachte Veränderung im Gehirn untersucht worden. Es wurde eine Arbeitsgedächtnisaufgabe mit konstantem Stimulus-Reaktions-Verhältnis verwendet.

Bei extensivem Training der exakt gleichen Aufgabe ist ein Übergang von controlled-processing zu automatic-processing zu erwarten (Schneider und Fisk 1982). Das funktionelle neuroanatomische Korrelat dieses Überganges wird in der aktuellen Literatur noch diskutiert, die meisten Studien gehen jedoch von einer steigenden Effizienz neuronaler Subsysteme mit zunehmender Übung aus. Dies hätte den Abfall des funktionellen Signals zur Folge. Zudem ist kognitive Automatisierung direkt mit einer Entlastung des Arbeitsgedächtnisses verbunden (Jansma et al. 2001). Eine kortikale Signalabnahme mit zunehmender Übung, vorwiegend in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen, wie VLPFC, DLPFC, posterior-parietaler Kortex, prämotorischer Kortex sowie SMA kann somit erwartet werden.

Entsprechend dieser Annahme fand sich ein Signalabfall mit zunehmender Übung in Arealen, die dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden, namentlich im DLPFC, im VLPFC, präzentral und parietal. Ferner zeigte sich ein Signalabfall im anterioren Cingulum, frontopolar, okzipital und temporal. Signalanstiege mit zunehmender Übung fanden sich präzentral sowie inferior-parietal. Die Eingangshypothese konnte somit bestätigt werden. Ausgehend von der aktuellen Literatur zum Effekt der Übung auf das Arbeitsgedächtnis sollen diese Ergebnisse nachfolgend diskutiert werden.

5.1 Verhaltensdaten

Intensives Training einer konstanten Aufgabe führt zu besserer Performanz (Posner und Snyder 1975). In der vorliegenden Arbeit spiegelt sich dies vor allem in abnehmenden Reaktionszeiten wieder. Im Verlauf sind diese gut durch eine Potenzfunktion beschreibbar, die einer klassischen Lernkurven entspricht (Abbildung 9). Individuelle Unterschiede in der Lerngeschwindigkeit spiegeln sich in der Variable „Lernkonstante“ wieder (Abbildung 10). So können die Probanden, ausgehend von den Lernkonstanten in „Schnellerner“ mit niedrigen Zeitkonstanten und einem raschen Abfall der Reaktionszeiten und „Langsamler“ mit hohen Zeitkonstanten und einem langsamen Abfall der Reaktionszeiten unterteilt werden.

Diese Differenzierung dient der späteren Korrelationsanalyse mit den Zeitkonstanten des funktionellen Signalabfalls.

5.2 fMRT-Daten

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steht ein Abfall des funktionellen Signals mit zunehmender Übung im Vordergrund. Für diese allgemeine Tendenz werden in der Literatur verschiedene Interpretationsansätze diskutiert. So könnte ein Shift vom controlled-processing zum automatic-processing (Jansma et al. 2001, Petersson et al. 1999, Andreasen et al. 1995b, Petersson et al. 2001) das Arbeitsgedächtnis entlasten (Garavan et al. 2000, Jansma et al. 2001, Petersson et al. 1999, Petersson et al. 2001) und dadurch Aufmerksamkeitsressourcen freigeben (Petersson et al. 1999, Wiser et al. 2000, Madden et al. 1999, Petersson et al. 2001). Die Signalabnahme kann auch durch effizientere Kommunikation der neuronalen Subsysteme untereinander erklärt werden (process-based-Theorie) (Jansma et al. 2001) oder durch erhöhte neuronale Effizienz allgemein (Garavan et al. 2000, Andreasen et al. 1995b). Bei den Studien zum episodischen Gedächtnis wird die Signalabnahme links frontal mit abnehmenden Bedarf von episodischen encoding interpretiert. Durch wiederholte Stimulusexposition könnte der Signalabfall jedoch auch implizit induziert werden („repetition-suppression“ (Büchel et al. 1999, Petersson et al. 2001)).

Nach Erörterung der allgemeinen Erklärungsmodelle für einen Signalabfall mit zunehmender Übung soll nachfolgend eine detaillierte Diskussion der Ergebnisse auf Ebene der einzelnen kortikalen Aktivierungsfoki erfolgen.

5.2.1 Präfrontaler Kortex

Mit zunehmender Übung zeigte sich ein exponentieller Signalabfall in verschiedenen präfrontalen Regionen (BA 8/9/32 rechts, BA 8/9/46 rechts, BA 10/11 links, BA 47). Linearer Signalabfall fand sich im BA 8/9/32 rechts, BA 9/46 rechts, BA 10/11 beidseits sowie im rechten VLPFC.

Präfrontale Hirnregionen sind eng mit Prozessen des Arbeitsgedächtnisses verknüpft (Cabeza und Nyberg 2000). Der gefundene übungsabhängige Signalabfall in diesen Arealen könnte die postulierte Entlastung des Arbeitsgedächtnisses repräsentieren. Es wird angenommen, dass sich diese Entlastung durch den Übergang von kontrollierter zu automatischer Informationsverarbeitung erklärt (Jansma et al. 2001, Petersson et al. 1999, Petersson et al. 2001). Die Automatisierung spiegelt sich direkt in den zeitlichen Anteilen der AG-Aufgabe

(encoding, maintenance, retrieval) sowie in einzelnen Komponenten von Baddeleys AG-Modell (Baddeley und Hitch 1974) wider.

5.2.1.1 Übergang von kontrollierter zu automatischer Informationsverarbeitung

Wenn frühere Erfahrungen oder bestimmte Regeln eine direkte Spezifizierung der abgefragten Repräsentation ermöglichen, also eine direkte Stimulus-Response-Kopplung vorhanden ist, spricht man von automatic-processing. Ist dieser Zustand nicht gegeben, so kommt controlled-processing zum Einsatz. Dieser Vorgang dient dem Suchen, Überwachen und Selektieren von gespeicherten Informationen während des retrievals.

Da in dieser Studie zu Beginn einer Lernsession die Lerninhalte nur schwach repräsentiert und wenig geübt sind, eine direkte Stimulus-Response Verknüpfung also noch nicht vorliegt, kann davon ausgegangen werden, dass Strategien des controlled-processing zum Einsatz kommen. Der Bedarf von controlled-processing nimmt im Verlauf der Lernsession ab. Der beobachtete kortikale Signalabfall könnte diesen Sachverhalt repräsentieren. Die Diskussion des Signalabfalls kann daher im Hinblick auf controlled-processing erfolgen.

Der präfrontale Kortex ist für verschiedene retrieval-Strategien im Zusammenhang mit controlled-processing verantwortlich.

DLPFC

Der rechte DLPFC wurde mit retrieval-monitoring in Zusammenhang gebracht (Fletcher et al. 1998, Wagner et al. 2001, Rugg et al. 2003). Die Auswahl von repräsentierten Gedächtnisinhalten soll dabei überwacht werden.

In der vorliegenden Arbeit könnte der Signalabfall im rechten DLPFC einen abnehmenden Bedarf dieser Überwachungsstrategie mit zunehmender Automatisierung repräsentieren.

VLPFC

Müssen neue oder schwach repräsentierte Gedächtnisinhalte abgerufen und mögliche falsche Lösungen ausgeschlossen werden, so sind Areale des linken VLPFC (BA 44/45/47) beteiligt (Thompson-Schill et al. 1997, Duncan und Owen 2000, Fletcher et al. 2000, Gold und Buckner 2002).

In vorliegender Studie fand sich ein exponentieller und linearer Signalabfall im VLPFC, allerdings auf der rechten Seite.

Identifikation bekannter Ereignisse („retrieval Mode“)

Im Zusammenhang mit controlled-processing werden verschiedene kognitive Prozesse beim retrieval episodischer Informationen unterschieden. Neben dem Wieder finden gespeicherter

Informationen („ecphory“), dient der „episodic retrieval Mode“ (REMO) zur Identifikation bekannter Ereignisse aus der Vergangenheit. Gespeicherte und eingehende Informationen werden hier als retrieval-Hinweise ausgewertet, aufgabenirrelevante Informationen ausgefiltert um letztlich gespeicherter Informationen als bekannte Ereignisse zu identifizieren (Lepage et al. 2000).

Im Zusammenhang mit REMO wird die Beteiligung präfrontaler Regionen diskutiert. Bilaterale frontopolare Regionen (BA 10), das frontale Operkulum (BA 47/45) und lateral dorsale präfrontale Regionen rechts (BA 8/9) sollen hier beteiligt sein (Lepage et al. 2000). Derartige Prozesse werden auch für das Arbeitsgedächtnis diskutiert (Sakai 2003).

Der in vorliegender Studie gefundene Signalabfall frontopolar (BA 10/11), im rechten DLPFC und im rechten VLPLFC, könnte einem mit zunehmender Automatisierung weniger erforderlichen REMO entsprechen.

Die zentrale Exekutive

Im direkten Zusammenhang mit controlled-processing stehen Prozesse der zentralen Exekutive (D'Esposito et al. 1995, Petersson et al. 2001). Abnehmender Bedarf von controlled-processing würde damit auch mit einer Abnahme von Prozessen der zentralen Exekutive einhergehen.

Obwohl exekutive Prozesse hauptsächlich mit Aufgaben in Zusammenhang gebracht werden, die eine Manipulation des Gedächtnisinhaltes erfordern, können verschiedene Elemente der zentralen Exekutive auch für einfache maintenance-Aufgaben unterstellt werden. An der Unterdrückung inadäquater Reaktionen soll so der linke VLPFC beteiligt sein (Smith und Jonides 1998, D'Esposito et al. 1999, Jonides et al. 1998). In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Signalabfall in dieser Region, hier allerdings auf der rechten Seite.

5.2.1.2 Die zeitlichen Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses

Der präfrontale Kortex steht in engem Zusammenhang mit den verschiedenen zeitlichen Phasen beim Lösen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (encoding, maintenance, retrieval; siehe 1.3.2.2). Da im verwendeten Paradigma nach der Präsentation der zu memorierenden Buchstabensets direkt die Abfrage des gespeicherten Materials erfolgte, existiert keine explizite maintenance-Phase. Vielmehr sind in der retrieval-Phase, wobei 10 einzelne Abfragen der Buchstabensets mit kurzen Pausen erfolgten, zusätzlich maintenance-Prozesse erforderlich. Die retrieval-Phase des Paradigmas enthält also zusätzlich maintenance-Anteile, die hier mit diskutiert werden müssen. Da das Modell der kontrollierten und automatischen

Informationsverarbeitung (Schneider und Shiffrin 1977) (siehe 1.2.1) den Abruf gespeicherter Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis fokussiert, sind Vorgänge in der encoding-Phase des Paradigmas in Analyse und Interpretation nicht eingegangen.

Maintenance und subvokale rehearsal-Prozesse

Für maintenance-Prozesse werden Areale des ventrolateralen PFC (hauptsächlich inferiorer frontaler Gyrus; BA 47, 44, 45) diskutiert (D'Esposito et al. 2000). Ein übungsabhängiger Signalabfall in diesem Bereich könnte den abnehmenden Bedarf von maintenance-Prozessen mit zunehmender Automatisierung repräsentieren. In der vorliegenden Studie fand sich ein Signalabfall im rechten VLPFC, der in diesem Zusammenhang interpretiert werden kann.

Zusammen mit dem phonologischen Speicher (der parietalen Regionen zugeordnet wird (Awh et al. 1996, Paulesu et al. 1993)) können subvokale rehearsal-Prozesse als Elemente des maintenance verstanden werden. Für den subvokalen rehearsal-Prozess werden vor allem Aktivierungen im VLPFC beschrieben (Cabeza und Nyberg 2000, Smith und Jonides 1998). In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Signalabfall im rechten VLPFC nachgewiesen. Dieser könnte den abnehmenden Bedarf von innerem rehearsal der zu memorierenden Gedächtnisinhalte repräsentieren.

Retrieval

Retrieval-Prozesse des verbalen Arbeitsgedächtnisses wurden in Zusammenhang mit Aktivierungen des DLPFC gebracht (Rypma und D'Esposito 1999).

Übungsbedingter Signalabfall in diesen Regionen könnte einen mit zunehmender Automatisierung an Bedeutung verlierenden retrieval-Prozess repräsentieren. Der in der vorliegenden Studie gefundene Signalabfall im rechten DLPFC lässt sich in dieser Hinsicht deuten.

Kognitive Strategien

Verschiedene kognitive Strategien könnten zur Entlastung der maintenance- und retrieval-Komponente beitragen.

Zu Beginn der Übung ist jeder Buchstabe eines Sets im Arbeitsgedächtnis einzeln repräsentiert. Damit ist die klassische Kapazität des Arbeitsgedächtnisses von 7 unverknüpften Items (Miller 1956) schon überschritten. Durch Übung werden die primär unverknüpften Buchstaben aber mit neuen Assoziationen belegt und zusammengefasst. Dadurch wird der memory-load reduziert, eine Entlastung der maintenance-Komponente ist die Folge.

Während zu Beginn der Übung die memorierten Buchstabenpaare („target-sets“) seriell mit den Stimuli verglichen werden müssen, könnte sich später ein Strategiewechsel hin zu einer direkten Verknüpfung von Stimulus und Reaktion entwickeln. Ein target-set könnte dann mit der direkten Assoziation „target-set“ oder „richtig“ verknüpft werden. Auch dadurch würde sich der Speicherinhalt des Arbeitsgedächtnisses verringern. Da diese Strategie einen effizienteren Vergleich zwischen Stimulus und gespeicherter Information ermöglicht, würde damit die retrieval-Komponente des Arbeitsgedächtnisses entlastet.

5.2.2 Cingulum

Sowohl linearer als auch exponentieller Signalabfall mit zunehmender Übung zeigte sich in einem Cluster, das sich rechts vom inferior frontalen Gyrus bis zum anterioren Cingulum erstreckt (BA 8/9/32).

Eine Aktivierung des anterioren Cingulums in der neuen im Vergleich zur geübten Bedingung fand sich in zahlreichen funktionellen Bildgebungsstudien ((Garavan et al. 2000, Petersen et al. 1998, Petersson et al. 2001, Wiser et al. 2000, Petersson et al. 1999, Andreasen et al. 1995a, Andreasen et al. 1995b, Raichle et al. 1994). Als Ursache dafür werden häufig abnehmende Aufmerksamkeitsprozesse diskutiert (Petersson et al. 2001, Wiser et al. 2000, Petersson et al. 1999, Andreasen et al. 1995a, Andreasen et al. 1995b, Raichle et al. 1994). Weiterhin werden Überwachungsvorgänge, um Fehler zu vermeiden, ursächlich erwogen („online-performance-monitoring“, „error-detection“: (Carter et al. 1998)).

Präfrontaler Areale sollen eine enge Verknüpfung mit dem anterioren Cingulum besitzen (Duncan und Owen 2000). Daher wurde dem anterioren Cingulum eine Rolle in der exekutiven Komponente des Arbeitsgedächtnisses zugeschrieben (D'Esposito et al. 1995). Derartige Interpretationsansätze für einen Signalabfall in diesem Areal mit zunehmender Übung fanden sich in 2 Studien (Petersson et al. 2001, Petersson et al. 1999)

Diese Hypothesen im Hinblick auf die eigenen Resultate zusammengefasst, könnte der Signalabfall im anterioren Cingulum mit zunehmender Übung durch abnehmende Aufmerksamkeitsprozesse, verminderten Bedarf an Überwachungsprozessen und abnehmende exekutive Arbeitsgedächtniskomponenten verursacht sein.

5.2.3 Parietaler Kortex

Linearer Signalabfall im parietalen Kortex zeigte sich rechts im Lobus parietalis inferior (BA 40/22) und links im Lobus parietalis superior (BA 5/7) sowie im Lobus parietalis inferior bis in den Gyrus temporalis superior (BA22/40). Exponentieller Signalabfall in parietalen Arealen fand sich rechts im Lobus parietalis inferior (BA 7/39/ 40).

Verschiedene funktionelle Bildgebungsstudien fanden einen Signalabfall in parietalen Arealen mit zunehmender Übung (Garavan et al. 2000, Wiser et al. 2000, Madden et al. 1999, Büchel et al. 1999, Andreasen et al. 1995a, Petersson et al. 2001, Jansma et al. 2001, Raichle et al. 1994, Petersson et al. 1999).

Ausgehend von der funktionellen Neuroanatomie könnte dies durch einen verminderten Bedarf arbeitsgedächtnisrelevanter Speicherprozesse begründet sein. Mit zunehmender Automatisierung vermindert sich der Bedarf an controlled-processing. Damit verlieren auch Speicherprozesse ins Arbeitsgedächtnis an Bedeutung und das funktionelle Signal vermindert sich. Der Signalabfall könnte also den abnehmenden Bedarf, die target-sets aus dem phonologischen Speicher zu reaktivieren, repräsentieren (Jansma et al. 2001).

5.2.4 Okzipito-temporaler Kortex

Ein linearer Signalabfall mit zunehmender Übung fand sich bilateral im Gyrus fusiformis/Gyrus lingualis (BA 18/19/37 links, BA 18/19/36 rechts). Exponentieller Signalabfall trat auf rechts im Gyrus occipitalis medius/inferior (BA 18/19), im Gyrus occipitalis superior/Cuneus (BA 17) und im Gyrus lingualis (BA 18/19) sowie links im Gyrus occipitalis superior (BA 17 /18/19) und im Gyrus occipitalis medius/Präcuneus (BA 17/18).

Übungsbezogene Signalabfälle in okzipito-temporalen Regionen finden sich nur in einigen funktionellen Bildgebungsstudien (Petersson et al. 2001, Kirchhoff et al. 2000, Büchel et al. 1999). In einer Studie mit bildhaft-räumlicher delayed response Aufgabe (Büchel et al. 1999) finden sich mit zunehmender Übung Signalabfälle im primären visuellen Kortex (BA 17 rechts), inferotemporal (BA 19 rechts) und dorsal extrastriatal (BA 19 rechts). Ursächlich wird hier ein impliziter Signalabfall durch wiederholte Stimuluspräsentation (repetition-suppression) angeführt.

In einer Studie von Kirchhoff (Kirchhoff et al. 2000) sollten Wörter und Bilder semantisch kategorisiert werden. Bei neuen Stimuli fand sich im Vergleich zu bekannten Items eine erhöhte Hirnaktivierung im fusiformen Kortex (BA 37).

Für die bildliche Aufgabe werden dafür ursächlich maintenance-Prozesse des Arbeitsgedächtnisses und controlled-processing diskutiert. Für die verbale Aufgabe sollen hingegen encoding/maintenance-Prozesse phonologischer Informationen verantwortlich sein. Im Hinblick auf die eigenen Ergebnisse können verschiedene Interpretationsansätze postuliert werden: Bei dieser Studie wurden den Probanden die Stimuli visuell präsentiert. Durch wiederholte Präsentation gleicher Informationen könnte das funktionelle Signal durch priming vermindert werden (Schacter und Buckner 1998). Weiterhin könnte eine abnehmende visuelle Aufmerksamkeit den Signalabfall erklären. Diese könnten sowohl implizit durch wiederholte Stimulusrepräsentation, als auch explizit durch den abnehmenden Bedarf, die bekannten Items erneut visuell zu verarbeiten, verursacht sein.

Aktivierungen im fusiformen Kortex wurden mit der Verarbeitung von verbalen Informationen (Bookheimer et al. 1998, Chao et al. 1999), Abruf und maintenance von phonologischen Codes (Paulesu et al. 1993, Awh et al. 1996, Fiez 1997, Fiez und Petersen 1998, Poldrack et al. 1999) sowie lexikalischen bzw. phonologischen retrieval (Price und Friston 1997, Brunswick et al. 1999, Mummery et al. 1998) in Zusammenhang gebracht.

Der beobachtete lineare Signalabfall im fusiformen Gyrus (BA 37) könnte einen abnehmenden Bedarf dieser Prozesse repräsentieren. Als Ursache dafür könnte die Tatsache, dass die Buchstabenerkennung und Kategorisierung zum Ende des Lerntrials automatisch abläuft, verantwortlich sein.

Aktivierungen im Präcuneus

Übungsbezogener Signalabfall im Präcuneus fand sich in 2 Studien (Petersson et al. 2001, Jansma et al. 2001). Der Präcuneus soll für das Visualisieren eines Items als retrieval-Strategie verantwortlich sein (Fletcher et al. 1995), (Ishai et al. 2002)) Außerdem wurde der Präcuneus in Zusammenhang mit bildlich-räumlicher Aufmerksamkeit gebracht (Nobre et al. 1997). Mit zunehmender Übung könnten beide Prozesse an Bedeutung verlieren und somit den Signalabfall verursachen. Der exponentielle Signalabfall der vorliegenden Studie im Präcuneus (BA 17/18) könnte in diesem Zusammenhang interpretiert werden.

5.2.5 Temporallappen

Ein linearer Signalabfall mit zunehmender Übung zeigte sich im rechten Gyrus temporalis medius (BA 19/39) sowie im linken Lobus parietalis inferior/Gyrus temporalis superior (BA 22/40). Exponentiell Signalabfall zeigte sich hingegen im rechten Gyrus temporalis inferior

(BA 20) und im rechten Gyrus temporalis medius (BA 21). Insgesamt können sämtliche Resultate dem lateralen Anteil des temporalen Kortex zugeordnet werden.

Übungsbezogener Signalabfall im lateralen temporalen Kortex fand sich in 2 funktionellen Bildgebungsstudien (Petersson et al. 2001, Petersson et al. 1999). Dabei waren links lateral temporale Areale (BA 21) bei einer bildhaft-räumlichen Aufgabe involviert, währenddessen eine verbale Aufgabe mit freier Reproduktion der gelernten Wörter („free recall“) zu Signalabfall im rechten lateralen temporalen Kortex (BA 22) führte (Petersson et al. 2001). Eine bildhafte free-recall-Aufgabe führte zu Aktivitätsminderungen in linken lateralen und posterior temporalen Arealen (BA 20/37) (Petersson et al. 1999). Interpretationsansätze für diese Befunde werden in den Studien nicht angeführt.

Trotz dieser wenigen Befunde übungsrelevanter funktioneller Bildgebungsstudien in Bezug auf diese Region besteht einiger Grund zur Annahme, dass laterale temporale Hirnregionen im Zusammenhang mit Gedächtnisfunktionen stehen. Patienten mit isolierter bilateraler Schädigung des lateralen Temporallappens zeigten so Defizite im verbalen und nonverbalen Gedächtnis (Cheung und Chan 2003). Elektrophysiologische Untersuchungen einzelner Neuronen („single-cell-recoding“) fanden eine Beteiligung von Neuronen des lateralen Temporallappens beim bildhaft-räumlichen Kurzzeitgedächtnis (Holmes et al. 1996), beim Memorieren von Namen und Wörtern (Ojemann et al. 2002) und beim verbalen assoziativen Lernen (Weber und Ojemann 1995). Letztere Studie zeigte einen neuronalen Aktivitätsabfall mit zunehmender Übung.

Kirchhoff (Kirchhoff et al. 2000) postuliert die Beteiligung des linken lateralen Temporallappens (BA 21/22) für das encoding von Wörtern. Neues Stimulusmaterial soll hier stärkere Aktivierungen verursachen als schon bekanntes Material. Obgleich damit eine Beteiligung lateral temporaler Regionen für verbale Gedächtnisprozesse nahe liegt, ist eine detailliertere Interpretation des gefundenen Signalabfalls anhand der vorhandenen Literatur nicht möglich.

5.2.6 Integrierte neuronale Netzwerke

Da jede kognitive Leistung Ergebnis eines integrativen Zusammenwirkens verschiedener Hirnareale ist, soll nach Diskussion der einzelnen Hirnareale auf zusammenhängende neuronale Systeme und deren übungsbedingte Modulation eingegangen werden. Für Arbeitsgedächtnisfunktionen werden grundsätzlich 2 neuronale Systeme diskutiert: ein Netzwerk aus präfronto-parietalen bzw. präfronto-temporalen Arealen sowie ein linkslateralisiertes prämotorisch-parietales Netzwerk (Gruber und Goschke 2004).

Präfronto-parietales/präfronto-temporales Netzwerk

Präfrontale sowie parietale und temporale kortikale Areale bildet ein komplexes multimodales Netzwerk, dem Funktionen des Arbeitsgedächtnisses zugeschrieben werden (Gruber und Goschke 2004). Eingehende Informationen werden hier zuerst in posterioren Assoziationsarealen interpretiert und im Speicher aufrechterhalten (maintenance), bevor im DLPFC Überwachungs- und Manipulationsvorgänge an den kognitiven Repräsentationen vorgenommen werden (Petrides 1994).

Anteriore Bereiche des PFC sollen dabei für verbale visuelle Arbeitsgedächtnisprozesse (Petrides 1995) sowie für verbale Objektidentifikation (Romanski et al. 1999) verantwortlich sein. Posteriore Bereiche des PFC (BA 6, 8) sollen hingegen für die Verarbeitung bildhaft-räumlicher Informationen (Chafee und Goldman-Rakic 1998) verantwortlich sein. Zudem wird eine enge Verknüpfung mit dem okulomotorischen System vermutet (Petrides und Pandya 1999).

Erwähnte präfrontale Regionen zeigten ausgeprägte Assoziationen in parietale Bereiche (Petrides und Pandya 1999, Cavada und Goldman-Rakic 1989), in den Gyrus temporalis superior, in mediale parieto-occipitale Regionen (BA 19, 23) sowie in das anterior Cingulum (Petrides und Pandya 1999). Das Netzwerk wird auch im Zusammenhang mit selektiver Aufmerksamkeit betrachtet (Gruber und von Cramon 2003). Dabei soll ein aktiviertes Schema die Informationsaufnahme steuern („top-down processing“). Sensorische Assoziationsareale werden gegenüber aufgabenrelevanten Informationen moduliert, irrelevante Informationen werden unterdrückt.

In der vorliegenden Arbeit findet ein gleichförmiger linearer Signalabfall mit zunehmender Übung im DLPFC (BA 9/46), im parietalen Kortex, in temporalen Regionen (Gyrus temporalis superior, Gyrus temporalis medius), medial okzipital sowie im anterioren

Cingulum statt. Ein exponentieller Signalabfall mit zunehmender Übung zeigte sich im DLPFC (BA 8/9/46), parietal (Gyrus parietalis inferior), in temporalen Regionen (Gyrus temporalis inferior, Gyrus temporalis medius) sowie im anterioren Cingulum. Insgesamt sind sämtliche für das beschriebene Netzwerk postulierten Hirnareale in vorliegender Studie vom Signalabfall betroffen.

Da es sich beim verwendeten Paradigma um eine verbale Arbeitsgedächtnisaufgabe handelt, ist eine Beteiligung posteriorer Anteile des DLPFC nicht zu vermuten. Tatsächlich zeigte sich der Signalabfall auch hauptsächlich im anterioren Anteil des DLPFC (BA 9/46).

Das Netzwerk könnte der Identifikation des präsentierten verbalen Materials (Romanski et al. 1999) als Resultat eines alternativen maintenance-Mechanismus (neben dem rehearsal) dienen (Gruber 2002). Auch Prozesse im Zusammenhang mit selektiver Aufmerksamkeit wie Selektion aufgabenrelevanter Information und Unterdrückung irrelevanter Informationen könnten das postulierte Netzwerk repräsentieren. Letztere stellen exekutive Prozesse dar, deren übungsbedingte Modulation schon diskutiert wurde (siehe 5.2.1.1).

Alle diese Teilvorgänge stellen arbeitsgedächtnisrelevante Prozesse dar. Der gefundene Signalabfall in den Arealen des diskutierten Netzwerkes kann daher durch das infolge zunehmender kognitiver Automatisierung entlastete Arbeitsgedächtnis erklärt werden.

Prämotorisch-parietales Netzwerk

Aktivierungen in einem neuronalen System lateraler prämotorischer Areale, parietaler Bereiche sowie des VLPFC (speziell BA 44; Broca-Areal) finden sich mit einer Lateralsierung zur linken Seite beim rehearsal phonologischer Informationen (Gruber und von Cramon 2003). Weiterhin soll dieses Netzwerk auch in Zusammenhang mit dem retrieval der Aufgabenmodalität vor dem Lösen der eigentlichen Aufgabe („advance preparation“) stehen (Meiran 1996). Dieser Sachverhalt ist insbesondere beim Wechsel zwischen mehreren Aufgaben unterschiedlicher Modalität von Bedeutung („task switch“).

Werden nun die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf das beschriebene Netzwerk betrachtet, so findet sich ein gleichförmiger linearer Signalabfall mit zunehmender Übung im VLPFC und im parietalen Kortex, exponentieller Signalabfall zeigte sich im VLPFC, in prämotorischen Arealen (BA 4/6) sowie im parietalen Kortex. Die Aktivierungen im VLPFC könnten, obgleich sie nicht direkt im Broca-Areal lokalisiert sind, zumindest allgemeine maintenance-Aspekte repräsentieren (siehe 5.2.1.2). Die Hauptkomponenten des Netzwerkes (prämotorische und parietale Areale) sind jedoch insbesondere beim modellierten exponentiellen Signalabfall zu finden. Abnehmender Bedarf des inneren rehearsal mit zunehmender Übung könnte durch diesen Signalverlauf repräsentiert werden.

Insgesamt zeigt sich damit, dass Hirnareale, die in der vorliegenden Arbeit eine gleichgerichtete (Signalabfall) und gleichförmige (exponentiell oder linear) Signalveränderung aufweisen, im Sinne regionenübergreifender neuronaler Systeme (präfronto-parietal/präfronto-temporales Netzwerk und prämotorisch-parietales Netzwerk) interpretiert werden können. Die Modulation dieser Netzwerke mit zunehmender Übung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe kann damit in der vorliegenden Studie erstmals aufgezeigt werden.

5.2.7 Signalanstieg mit zunehmender Übung

Ein übungsbezogener Signalanstieg fand sich im linken präcentralen Gyrus (BA 4) sowie im linken Lobus parietalis inferior (BA 39).

In der aktuellen Literatur findet sich ein übungsbedingter Signalanstieg weitaus seltener und geringer ausgeprägt als ein Signalabfall (Garavan et al. 2000, Petersson et al. 1999, Wiser et al. 2000, Andreasen et al. 1995a, Madden et al. 1999, Petersson et al. 2001). Dieser wird überwiegend damit erklärt, dass durch Abnahme der Aufmerksamkeit mit zunehmender Übung aufgabenirrelevante Prozesse nicht mehr so stark unterdrückt werden, wie im ungeübten Zustand (Petersson et al. 1999, Madden et al. 1999, Petersson et al. 2001). Andererseits werden übungsassoziierte Signalanstiege auch auf direkte Identifikation und Reaktivierung vorher gelernter Informationen zurückgeführt (Wheeler und Buckner 2003, Eliassen et al. 2003)

Den Ergebnissen vergleichbare Signalerhöhungen im linken Parietallappen (BA 40/39) fanden Wheeler und Buckner (Wheeler und Buckner 2003). Es sollte entschieden werden, ob ein präsentiertes Substantiv neu oder bekannt war. Aktivierungen in diesen Arealen werden in der Studie mit Identifikation von bereits bekannten Informationen in Zusammenhang gebracht. In vorliegender Arbeit könnte die Identifikation bekannter target-sets die Signalerhöhung in den parietalen Regionen erklären.

Übungsbezogene Signalanstiege im linken prämotorischen Kortex und im linken inferior parietalen Kortex fanden sich in einer Studie von Eliassen (Eliassen et al. 2003). Bei der Aufgabe sollten Punktmustern bestimmte motorische Reaktionen zugeordnet werden (assoziatives motorisches Lernen). Die kortikalen Aktivierungen könnten mit der Ausprägung und Reaktivierung gelernter Assoziationen zusammenhängen (Grafton et al. 1998).

Obwohl die vorliegende Studie nicht per se motorisches Lernen adressiert, könnten die Signalanstiege in genannten Hirnregionen direkte Assoziationen zwischen Stimulus und

motorischer Antwort (Drücken der Taste „ja“) und deren Reaktivierung beim Erscheinen eines target-sets repräsentieren.

5.2.8 Aktivierungen im “retrieval-gegen-Ruhe“-Kontrast

Im „retrieval gegen Ruhe“-Kontrast zeigten sich einerseits den lernbezogenen Kontrasten vergleichbare Aktivierungen (präfrontal, parietal, okzipital), andererseits fanden sich erwartungsgemäß Aktivierungen, die motorischen Prozessen zugeordnet werden können (Cerebellum, Putamen). Weiterhin fand sich eine Aktivierung im Gyrus postcentralis.

In funktionellen Bildgebungsstudien kognitiver Prozesse finden sich regelmäßig Aktivierungen im Cerebellum (Cabeza und Nyberg 2000). Funktionen, die in diesem Zusammenhang diskutiert werden sind Vorbereitung auf motorische Reaktionen (Thach et al. 1992), sensorische Prozesse (Bower 1997), Timing (Ivry 1997) und Aufmerksamkeit (Akshoomoff et al. 1997). Die in der vorliegenden Studie gefundenen Aktivierungen im rechten Kleinhirn könnten im Zusammenhang mit der Vorbereitung motorischer Reaktionen (in diesem Falle: Tastendruck mit der rechten Hand) stehen.

Das Putamen wird im Zusammenhang mit der Auslösung von motorischen Reaktionen betrachtet (Rolls 1994). Außerdem soll das Putamen bei visuell präsentierten Arbeitsgedächtnis-Aufgaben (Rolls 1994) und passiver Wortbetrachtung (Pardo et al. 1990) aktivieren. Die hier gefundenen Aktivierungen im bilateralen Putamen könnten sowohl die motorischen Prozesse, als auch visuelle Komponenten der Aufgabe repräsentieren.

Weiterhin traten Aktivierungen in postzentralen Regionen auf (BA 1,2,3 links). Für gewöhnlich sind diese Areale mit sensorischen Prozessen verknüpft. Es findet sich keine direkte Verknüpfung mit kognitiven Vorgängen. Für das Lesen von chinesischen Wörtern fanden sich in einer Studie (Tan et al. 2000) Aktivierungen im rechten präzentralen Gyrus (BA 1, 3), die aber nicht gedeutet werden konnten. Für die in vorliegender Arbeit aufgetretene Aktivierung im postzentralen Gyrus kann also letztlich keine schlüssige Interpretation erfolgen.

5.3 Korrelation von fMRT-Zeitreihen und Verhaltensdaten

Um eine Korrelation von den Lernkonstanten der Zeitreihenanalysen und den Lernkonstanten der Analyse der Performanzdaten zu überprüfen, wurden beide Parameter gegeneinander aufgetragen (Tabelle 5, Abbildung 20).

Es zeigt sich, dass Probanden, die einen schnellen Abfall der Reaktionszeiten in Verläufe einer Lernsession im MRT-Scanner zeigten („Schnelllerner“), auch einen relativ raschen Signalabfall in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen aufweisen. Hingegen zeigen Probanden mit einem langsamen Abfall der Reaktionszeiten („Langsamler“) auch einen relativ langsamen Abfall des fMRT-Signals. Dieser Befund ermöglicht es, eine Variable als Prediktor für die andere zu verwenden. Beispielsweise könnte von schnell abfallenden Reaktionszeiten auf ein ähnliches Muster der zugrunde liegenden neuronalen Aktivierungen in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen geschlossen werden.

Ein ähnliches methodisches Vorgehen wurde in einer Studie zum bildhaft-räumlichen episodischen Gedächtnis (Büchel et al. 1999) angewendet. Die Probanden sollten hier die Bildschirmposition einfacher Strichzeichnungen memorieren. Mit zunehmender Übung der Aufgaben kam es zu einem Signalabfall in verschiedenen Hirnregionen. Durch die Kontrastierung früherer mit späterer Phasen der Übung wurde der Zeitpunkt des maximalen Signalunterschiedes, der damit als Maximum des Lernprozesses angesehen werden kann, ermittelt. Weiterhin wurde der Anteil richtiger Antworten im Verlauf des Übungsprozesses analysiert. Durch Regressionsanalyse mit einer exponentiellen Funktion wurde ein Parameter ermittelt, der die Geschwindigkeit des Anstieges der Reaktionszeiten repräsentiert.

Dieser Parameter wurde als Maß für die individuelle Lerngeschwindigkeit der einzelnen Probanden verwendet, es konnten Schnelllerner von Langsamlern differenziert werden. Schließlich wurden die ermittelten Parameter für den Zeitpunkt des maximalen kortikalen Lerneffektes und für die individuelle Lerngeschwindigkeit gegeneinander aufgetragen. Es fand sich ein linearer Zusammenhang beider Parameter.

5.4 Kritische Würdigung der Methode

5.4.1 Bestimmung der Lernkonstanten

Sowohl für die Reaktionszeiten als auch für die funktionellen Zeitreihen wurden für den Verlauf einer Lernsession Regressionsanalysen mittels einer matlab-Routine durchgeführt (siehe 3.5.1). Das der Regressionsberechnung zugrunde liegende matlab-Kommando „curvefit“ gibt keinen Parameter aus, der eine statistische Einschätzung darüber zulässt, ob die Daten gut oder weniger gut auf die Regressionsfunktion passen. Diese technische Limitierung könnte die Ursache der Ausreißer in der Gegenüberstellung von Lernkonstanten der Zeitreihenanalysen und Lernkonstanten der Reaktionszeiten sein. So könnte bei Proband Nr. 4 und Nr. 9 das gefittete Modell nicht optimal auf die Reaktionszeiten passen (Abbildung 11, Abbildung 19). Diese mangelnde Quantifizierung der statistischen Signifikanz stellt ein Kritikpunkt an der verwendeten matlab-Routine dar. Zukünftig könnte diesem Phänomen durch Verwendung alternativer mathematischer Software bzw. Programmier Routinen Rechnung getragen werden.

5.4.2 Probleme funktioneller Bildgebungsstudien übungsbezogener Effekte

Verschiedene zeitabhängige Faktoren können die Analyse übungsbezogener funktioneller Bilddaten stören, so sind Schwankungen im mentalen und physiologischen Status des Probanden sowie MRT-Scanner-bezogene Instabilitäten nicht sicher von den übungsrelevanten Effekten zu trennen (Petersson et al. 1999, Petersson et al. 2001).

Normalerweise werden durch die Verwendung eines Hochpassfilters niedrige Frequenzen wie MRT-Scannerdrifts herausgefiltert. Da aber der erwartete Lerneffekt selbst eine Drift darstellt, mussten die Filterparameter angepasst werden (Erhöhung des Hochpassfilters auf 600s). Die ursprüngliche Filterfunktion für MRT-abhängige Drifte wurde dadurch verschlechtert. Da eine Auswertung der Daten allerdings immer im Bezug auf die Ruhebedingung erfolgt und technisch bedingte Instabilitäten des MRT-Scanners unabhängig von der Phase der Aufgabe sind, kann von einer Kompensation dieses Effektes ausgegangen werden.

Allgemeine aufgabenbezogene Übungseffekte können außerdem den itemspezifischen Übungseffekt stören (skill-learning) (Garavan et al. 2000). Es wurde versucht, diesen Effekt zu minimieren, indem die Probanden am Tag vor dem Scan eine Aufgabe mit identischem Design geübt haben. Außerdem wurden 3 unabhängigen Lernsessions im Scanner

durchgeführt, so dass die skill-learning Effekte am ehesten in der ersten Session zu erwarten waren. Durch gemeinsame Auswertung der Sessions konnte dieser Effekt minimiert werden.

5.4.3 Funktionelle Bildgebung und kognitionspsychologische Modelle

Funktionelle bildgebende Verfahren erlauben die direkte Darstellung des neurofunktionellen Substrates kognitiver Prozesse. Es stellt eine große Schwäche der in der Einleitung diskutierten neuropsychologischen Modelle und Konstrukte dar, dass diese vielfach ohne direkten neurofunktionellen Bezug erarbeitet wurden. Insbesondere haben fMRT-Studien bezüglich der Subkomponenten und Teilfunktionen von Arbeitsgedächtnisfunktionen, gezeigt, dass die früheren kognitiven Modelle überarbeitungsbedürftig sind. Die strenge Trennung, in Behaltens- und Exekutivanteile etwa, ist aufgrund dieser Daten nicht zu bestätigen.

5.4.4 Interpretation von Aktivierungen und Deaktivierungen im fMRT

Im SPM können neben positiven Aktivierungen auch negative Aktivierungen (Deaktivierungen) auftreten. In den präsentierten Zeitreihenanalysen wurde dies bildlich verdeutlicht. Während Aktivierungen einen Anstieg der zerebralen Blutoxygenierung repräsentieren, wird ein Abfall gemeinhin als Deaktivierung bezeichnet. Die Mechanismen einer Deaktivierung sind aber weitgehend unklar. Ein Anstieg inhibitorischer neuronaler Aktivität würde genau wie eine Zunahme exzitatorischer Aktivität einen Anstieg des zerebralen Blutflusses zur Folge haben. Eine diesbezüglich aufgestellte Hypothese besagt, dass „Deaktivierungen“ entstehen, wenn die Aktivität von Zellen nachlässt, die in diese Areale projizieren (Gusnard und Raichle 2001).

Zu beachten ist außerdem, dass Aktivierungen und Deaktivierungen immer nur relativ zu einer Ruhebedingung (baseline) gemessen werden. Im verwendeten Paradigma wird die Ruhebedingung durch den Blick auf einen leeren Bildschirm mit Fixationskreuz realisiert. Als Aktivierungen werden danach Prozesse betrachtet, die ein höheres funktionelles Signal als die Ruhebedingung aufweisen. Deaktivierungen hingegen wären durch Prozesse repräsentiert, die ein niedrigeres Signal als die Ruhebedingung aufweisen.

5.4.5 Zusammenhang von Lokalisation von Funktion.

Der Korrelation kognitiver/psychischer Phänomene mit neurobiologischen Befunden kommt eine große Bedeutung zu, da derartige Konzepte einen wichtigen Einfluss auf Studien und deren Ergebnisinterpretation besitzen. Zwei grundlegende Prinzipien lassen sich hier unterscheiden: funktionelle Segregation und funktionelle Integration.

Funktionelle Segregation geht von der Lokalisierbarkeit kortikaler Prozesse aus. Läsionsstudien können diese Annahme untermauern. Die Mehrzahl der funktionellen Bildgebungsstudien gehen implizit von dieser These aus.

Das zweite Prinzip ist das der funktionellen Integration, wobei Funktionen durch ein Zusammenspiel mehrerer Hirnareale realisiert werden. Vielfältige intrakortikale Vernetzungen machen diesen Ansatz plausibel. Die meisten funktionellen bildgebenden Studien zeigen, dass bei einer untersuchten Aufgabe meist verschiedene Hirnareale beteiligt sind. Beide Konzepte müssen nicht zwangsläufig antagonistisch sein, wie integrative Modelle belegen (Tononi et al. 1994).

Während dem Konzept der funktionellen Segregation mit aktuellen funktionellen Bildgebungsverfahren durch gute Darstellung von lokalen Aktivierungen ausreichend Rechnung getragen werden kann, sind Prozesse der funktionellen Integration schwerer darstellbar. Bessere zeitliche Auflösung der Hirnaktivierungen sowie Konnektivitätsanalysen einzelner Hirnregionen zur genaueren Untersuchung neuronaler Netzwerke könnten in Zukunft einen Beitrag zur Aufklärung dieses Ansatzes leisten.

In der vorliegenden Arbeit ist dem Konzept der funktionellen Integration durch Interpretation präfronto-parietaler/präfronto-temporaler sowie prämotorisch-parietaler Netzwerke (siehe 5.2.6) Rechnung getragen worden.

5.4.6 Bewegungsartefakte

Bewegungsartefakte während des Scannens können zu fälschlichen Aktivierungen und somit zu Fehlinterpretationen führen. Obwohl in der Vorverarbeitung der Bilder eine Bewegungskorrektur vorgenommen wird, sind die Grenzen der Methode beschränkt. Viele Forschergruppen lassen Bewegungsartefakte bis zu 3mm und 3° zu. Diese Grenze wurde auch in dieser Studie verwendet.

6 Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war es, funktionelle neuroanatomische Korrelate für übungsbezogene Veränderungen im Hirn zu finden. Da kontinuierliche Übung einer Aufgabe einen Übergang vom controlled-processing zum automatic-processing induziert (Schneider und Fisk 1982), kann dieser den Signalveränderungen zugrunde gelegt werden.

Als kognitive Aufgabe wurde eine adaptierte Version des Sternberg-item-recognition Paradigmas (Sternberg 1966) verwendet, welches selektiv das verbale Arbeitsgedächtnis aktiviert (Rypma et al. 1999, Manoach et al. 1997). Die Probanden sollten 4 Konsonantenpaare (target-sets) memorieren. Anschließend wurden Buchstabensets präsentiert und es sollte entschieden werden, ob diese zu den target-sets gehören oder nicht. Eine Lernsession bestand aus 15 derartigen Lernblöcken.

Als Resultat der Arbeit fand sich ein übungsbedingter Signalabfall in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen, namentlich im DLPFC, im VLPFC, präzentral und parietal. Ferner zeigte sich ein Signalabfall im anterioren Cingulum, frontopolar, okzipital und temporal. Signalanstiege mit zunehmender Übung fanden sich präzentral sowie inferior-parietal.

Weiterhin zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Performanzdaten und funktionellen Daten: hohe Reaktionszeiten spiegeln sich in hoher neuronaler Aktivität in den betrachteten Hirnregionen wieder, was dem hohen kognitiven Aufwand beim retrieval ungelernten Materials entspricht. Mit zunehmender Übung verringert sich der kognitive Aufwand. Dies wird durch Verringerung der Reaktionszeiten und des funktionellen Signals repräsentiert.

Außerdem kann ein linearer Zusammenhang zwischen den Lernkonstanten von Zeitreihen und Reaktionszeiten nachgewiesen werden. Schnelllerner zeigen einen raschen Abfall der Reaktionszeiten sowie einen schnellen Signalabfall in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen. Hingegen zeigen Langsamlerner neben einem langsamen Abfall der Reaktionszeiten auch einen relativ langsamen Abfall des fMRT-Signals in diesen Arealen.

Ein Shift vom controlled-processing zum automatic-processing ist mit einer Entlastung des Arbeitsgedächtnisses verbunden (Jansma et al. 2001). Der Signalabfall mit zunehmender Übung in den arbeitsgedächtnisrelevanten Arealen kann in dieser Hinsicht gedeutet werden. Eine Entlastung kann in der maintenance Komponenten und/oder der retrieval-Komponente der Aufgabe erfolgen. Ausgehend von Baddeleys Arbeitsgedächtnis-Modell (Baddeley 1997) kann der Signalabfall außerdem direkt Komponenten des Modells zugeordnet werden. In

diesem Zusammenhang sind exekutive Prozesse, der subvokale rehearsal-Prozess und der phonologische Speicher anzuführen.

Präfrontale Hirnregionen können darüber hinaus direkt mit Vorgängen des controlled-processing in Verbindung gebracht werden. Der Signalabfall würde damit den abnehmenden Bedarf an controlled-processing repräsentieren. Außerdem sollen präfrontale Regionen mit Prozessen der Identifikation bekannter Informationen (retrieval Mode; REMO) in Zusammenhang stehen. Zunehmende Automatisierung könnte die Notwendigkeit solcher gesteuerter Vorgänge verringern.

Der Signalabfall im anterioren Cingulum könnte durch abnehmende Aufmerksamkeitsprozesse und verminderten Bedarf verschiedener Überwachungsvorgänge bedingt sein.

Eine Signalabnahme in okzipito-temporalen Regionen könnte abgeschwächte visuelle Wahrnehmungsprozesse (perception) repräsentieren, die durch wiederholte Präsentation gleicher visueller Inhalte bedingt sind.

Da kortikale Funktionen meist durch ein Zusammenspiel einzelner kortikaler Regionen entstehen, sind auch zusammenhängende neuronale Netzwerke betrachtet worden. Übungsbedingte Modulationen fanden sich im Netzwerk präfronto-parietal/präfronto-temporaler Regionen sowie im prämotorisch-parietalen System. Der gefundene Signalabfall in diesen Netzwerken repräsentiert die Entlastung des Arbeitsgedächtnisses durch zunehmende kognitive Automatisierung.

Wie oben schon erwähnt wurde, besteht ein Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität, insbesondere in arbeitsgedächtnisrelevanten Hirnarealen, und der Performanzleistung. Kommt controlled-processing zum Einsatz, so ist hohe neuronale Aktivität mit langsamen Performanzleistungen verknüpft. Mit zunehmender Automatisierung ist die abnehmende neuronale Aktivität mit einer Verbesserung der Performanzleistung assoziiert.

Diese Befunde könnten beim Vergleich von gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit eingeschränkter AG-Leistung von Interesse sein. Schizophrene Patienten weisen Defizite im Arbeitsgedächtnis auf (Stevens et al. 1998). Mehrfach wurden bei dieser Patientengruppe schlechte Performanzdaten in Zusammenhang mit verminderter frontaler Hirnaktivität gebracht (Stevens et al. 1998, Goldman-Rakic 1994, Weinberger et al. 1996). Da kognitive Funktionen immer auf einem Gleichgewicht zwischen controlled-processing und automatic-processing beruhen, könnten Probleme in der Steuerung dieses Mechanismus kognitive Defizite erklären. Mangelnde Fähigkeiten zur kognitiven Automatisierung könnten daher die reduzierte Hirnaktivität bei Schizophrenen erklären. Weitergehende Studien könnten das hier

verwendete Paradigma an schizophrenen Patienten etablieren, um eine genauere Untersuchung dieses Sachverhaltes zu ermöglichen.

Referenzen

- Aguirre GK, D'Esposito M. 2000. Experimental design for brain fMRI. In: Moonen CT, Bandettini PA, Hrsg. *Functional MRI*. Aufl. Berlin:
- Akshoomoff NA, Courchesne E, Townsend J. 1997. Attention coordination and anticipatory control. *Int Rev Neurobiol*, 41:575-598.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD. 1995a. II. PET studies of memory: novel versus practiced free recall of word lists. *Neuroimage*, 2 (4):296-305.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Hurtig R, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD. 1995b. Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92 (11):5111-5115.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Image Registration. In: Moonen CT, Bandettini PA, Hrsg. *Functional MRI*. Aufl. Berlin:
- Atkinson R, Shiffrin RM. 1968. Human memory: A proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT, Hrsg. *The psychology of learning and motivation Advances in research and theory*, Vol2. Aufl. New York: Academic Press,
- Awh E, Jonides J. 1998. Spatial selective attention and spatial working memory. In: Parasuraman R, Hrsg. *The attentive brain*. Aufl. Cambridge, MA: MIT Press, 353-380.
- Awh E, Jonides J. 2001. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci*, 5:119-126.
- Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH. 1996. Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science*, 7 (1):25-31.
- Awh E, Jonides J, Smith EE, Buxton RB, et.al. 1999. Rehearsal in spatial working memory: evidence from neuroimaging. *Psych Sci*, 10:433-437.
- Baddeley A. 1986. Working memory. In: Hrsg. Aufl. Oxford: Clarendon Press,
- Baddeley A, Hrsg. 1997. *Human memory: Theory and practice*, Revised ed. Aufl. Hove, UK: Psychology Press.
- Baddeley AD, Hitch GJ. 1974. Working Memory. In: Bower GH, Hrsg. *The psychology of learning and motivation*, Vol8. Aufl. New York: Academic Press,
- Baddeley AD, Salame P. 1986. The unattended speech effect: Perception or memory? *Journal of Experimental Psychology*, 12:525-529.
- Baddeley AD, Thompson N, Buchanan M. 1975. Word length and structure of short term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 14:575-589.
- Barbas H, Pandya DN. 1989. Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 286 (3):353-375.
- Barbas H, Ghashghaie H, Dombrowski SM, Rempel-Clower NL. 1999. Medial prefrontal cortices are unified by common connections with superior temporal cortices and distinguished by input from memory-related areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 410 (3):343-367.
- Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD. 1997. Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 35 (10):1373-1380.
- Belger A, Puce A, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P, McCarthy G. 1998. Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Hum Brain Mapp*, 6 (1):14-32.
- Birnboim S. 2003. The automatic and controlled information-processing dissociation: is it still relevant? *Neuropsychol Rev*, 13 (1):19-31.

- Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton TA, Gaillard WD, Malow B, Theodore WH. 1998. Regional cerebral blood flow during auditory responsive naming: evidence for cross-modality neural activation. *Neuroreport*, 9 (10):2409-2413.
- Bower JM. 1997. Control of sensory data acquisition. *Int Rev Neurobiol*, 41:489-513.
- Brammer MJ. 2001. Head motion and its correction. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, Hrsg. *Functional MRI - an introduction to methods*. Aufl. Oxford,: Oxford University Press, 243-250.
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5 (1):49-62.
- Brett M. 1999. An introduction to smoothing. CBU Imaging Website (<http://www.mrc-cbucamacuk/Imaging/Common/smoothingshtml>),
- Brett M, Christoff K, et.al. 2001. Using the Talairach atlas with the MNI-Template. Paper presented at the Human Brain Mapping,
- Brunswick N, McCrory E, Price CJ, Frith CD, Frith U. 1999. Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics: A search for Wernicke's Wortschatz? *Brain*, 122 (Pt 10):1901-1917.
- Büchel C, Coull JT, Friston KJ. 1999. The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science*, 283 (5407):1538-1541.
- Buckner RL, Braver TS. 2000. Event related functional MRI. In: Moonen CT, Bandettini PA, Hrsg. *Functional MRI*. Aufl. Berlin:
- Bunge SA, Ochsner KN, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. 2001. Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain*, 124 (Pt 10):2074-2086.
- Cabeza R, Nyberg L. 2000. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12 (1):1-47.
- Cabeza RN, L. 1997. Imaging Cognition: An Empirical Review of PET Studies with Normal Subjects. *J Cogn Neurosci*, 9:1-26.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. 1998. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280 (5364):747-749.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS. 1989. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol*, 287 (4):422-445.
- Chafee MV, Goldman-Rakic PS. 1998. Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol*, 79 (6):2919-2940.
- Chao LL, Haxby JV, Martin A. 1999. Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nat Neurosci*, 2 (10):913-919.
- Chen W, Ogawa S. 2000. Principles of BOLD functional MRI. In: Moonen CT, Bandettini PA, Hrsg. *Functional MRI*. Aufl. Berlin:
- Cheung MC, Chan AS. 2003. Memory impairment in humans after bilateral damage to lateral temporal neocortex. *Neuroreport*, 14 (3):371-374.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE. 1997. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386 (6625):604-608.
- Cohen MS. 2000. Echo-Planar-Imaging and functional MRI. In: Hrsg. *Functional MRI*. Aufl. Berlin: Moonen, C.T.
- Bandettini, P.A.,
- Cohen RA. 1993. *The Neuropsychology of Attention*. Aufl. New York: Plenum.
- Conrad R. 1970. Short term memory processes in the deaf. *Brithish Journal of Psychology*, 61:179-195.

- Cowan N. 1995. Attention and memory: An integrated framework. Aufl. Oxford: Oxford University Press.
- Craik FIM, Lockhart R. 1972. Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11:671-684.
- D'Esposito M, Postle BR, Rypma B. 2000. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, 133 (1):3-11.
- D'Esposito M, Postle BR, Jonides J, Smith EE. 1999. The neural substrate and temporal dynamics of interference effects in working memory as revealed by event-related functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (13):7514-7519.
- D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. 1995. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378 (6554):279-281.
- D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J. 1998. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7 (1):1-13.
- Donaldson DI, Buckner RL. 2000. Effective Paradigm Design. In: Matthews PM, Jezzard P, Evans AC, Hrsg. *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain: Methods for Neuroscience*. Aufl. Oxford: Oxford University Press,
- Dum RP, Strick PL. 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, 11 (3):667-689.
- Duncan J, Owen AM. 2000. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*, 23 (10):475-483.
- Eliassen JC, Souza T, Sanes JN. 2003. Experience-dependent activation patterns in human brain during visual-motor associative learning. *J Neurosci*, 23 (33):10540-10547.
- Fazio RH. 1990. A practical guide to the use of response latency in social psychological research. In: Hendrick C, Clark MS, Hrsg. *Research methods in personality and social psychology*. Aufl. Newbury Park, CA: Sage Publications, 74-97.
- Fiez JA. 1997. Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp*, 5 (2):79-83.
- Fiez JA, Petersen SE. 1998. Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (3):914-921.
- Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle ME, Petersen SE. 1996. A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J Neurosci*, 16 (2):808-822.
- Fletcher PC, Henson RN. 2001. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124 (Pt 5):849-881.
- Fletcher PC, Frith CD, Rugg MD. 1997. The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends Neurosci*, 20 (5):213-218.
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. 2000. "Sculpting the response space"--an account of left prefrontal activation at encoding. *Neuroimage*, 12 (4):404-417.
- Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1998. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, 121 (Pt 7):1249-1256.
- Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1995. The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage*, 2 (3):195-200.
- Friston KJ. 2000. Experimental design and statistical issues. In: Mazziotta JC, Toga AW, Frackowiak RS, Hrsg. *Brain Mapping The Disorders*. Aufl. San Diego: Academic Press, 33-59.
- Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. 1996. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage*, 4 (3 Pt 1):223-235.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2 (1):45-53.
- Fuster JM. 1997. The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology

- of the frontal lobe. Thirdte Aufl. Philadelphia, PA.: Lippincott-Raven.
- Garavan H, Kelley D, Rosen A, Rao SM, Stein EA. 2000. Practice-related functional activation changes in a working memory task. *Microsc Res Tech*, 51 (1):54-63.
- Gathercole SE, Baddeley AD. 1993. Working memory and language. Aufl. Hove: Lawrence Erlbaum.
- Gold BT, Buckner RL. 2002. Common prefrontal regions coactivate with dissociable posterior regions during controlled semantic and phonological tasks. *Neuron*, 35 (4):803-812.
- Goldman-Rakic PS. 1988. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci*, 11:137-156.
- Goldman-Rakic PS. 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6 (4):348-357.
- Goldman-Rakic PS. 1996. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351 (1346):1445-1453.
- Grafton ST, Fagg AH, Arbib MA. 1998. Dorsal premotor cortex and conditional movement selection: A PET functional mapping study. *J Neurophysiol*, 79 (2):1092-1097.
- Gruber O. 2002. The co-evolution of language an working memory capacity in the human brain. In: Stamenov M, Gallese V, Hrsg. *Mirror neruons an the evolution of brain and language*. Aufl. Amsterdam: John Benjamins, 77-86.
- Gruber O, von Cramon DY. 2003. The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage*, 19 (3):797-809.
- Gruber O, Goschke T. 2004. Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychol (Amst)*, 115 (2-3):105-121.
- Gusnard DA, Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2 (10):685-694.
- Hartley AA, Speer NK. 2000. Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: storage, maintenance, and executive functions. *Microsc Res Tech*, 51 (1):45-53.
- Henson R, Büchel C The Slice-Timing Problem in Event-related fMRI. online (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~rhenson/hbm-slice.pdf>).
- Henson RN, Burgess N, Frith CD. 2000. Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 38 (4):426-440.
- Hrsg. 1998. Generalisability, Random Effects & Population Inference. 4th International Conference on Funktional Mapping of the Human Brain. Montreal, Canada:
- Holmes MD, Ojemann GA, Lettich E. 1996. Neuronal activity in human right lateral temporal cortex related to visuospatial memory and perception. *Brain Res*, 711 (1-2):44-49.
- Ishai A, Haxby J, Ungerleider L. 2002. Visual imagery of famous faces: effects of memory and attention revealed by fMRI. *Neuroimage*, 17 (4):1729-1741.
- Ivry R. 1997. Cerebellar timing systems. *Int Rev Neurobiol*, 41:555-573.
- Jansma JM, Ramsey NF, Slagter HA, Kahn RS. 2001. Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J Cogn Neurosci*, 13 (6):730-743.
- Jonides J, Smith EE, Marshuetz C, Koeppe RA, Reuter-Lorenz PA. 1998. Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (14):8410-8413.
- Kirchhoff BA, Wagner AD, Maril A, Stern CE. 2000. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci*, 20 (16):6173-6180.
- Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. 1999. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399 (6732):148-151.

- LaBerge D. 1999. Attention. In: Hrsg. Cognitive science. Aufl. San Diego: Academic Press, 43-97.
- Lepage M, Ghaffar O, Nyberg L, Tulving E. 2000. Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97 (1):506-511.
- Letho J. 1996. Are executive function tests dependent on working memory capacity? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49:29-50.
- Logan GD. 1988. Toward an instance theory of automatization. *Psychol Rev*, 95:492-527.
- Madden DJ, Turkington TG, Provenzale JM, Denny LL, Hawk TC, Gottlob LR, Coleman RE. 1999. Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Hum Brain Mapp*, 7 (2):115-135.
- Manoach DS, Schlaug G, Siewert B, Darby DG, Bly BM, Benfield A, Edelman RR, Warach S. 1997. Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport*, 8 (2):545-549.
- McCarthy RA, Warrington EK. 1990. Cognitive neuropsychology: a clinical introduction. Aufl. San Diego: Academic Press.
- Meiran N. 1996. Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 22:1423-1442.
- Menon RS, Goodyear BG. 2001. Spatial and temporal resolution in fMRI. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, Hrsg. Functional MRI - an introduction to methods. Aufl. Oxford: University Press,
- Miller GA. 1956. The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63:81-97.
- Morecraft RJ, van Hoesen GW. 1992. Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence for somatotopy in areas 24c and 23c. *J Comp Neurol*, 322 (4):471-489.
- Morecraft RJ, van Hoesen GW. 1998. Convergence of limbic input to the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *Brain Res Bull*, 45 (2):209-232.
- Morecraft RJ, Geula C, Mesulam MM. 1993. Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Arch Neurol*, 50 (3):279-284.
- Morris N, Jones DM. 1990. Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81:111-121.
- Mummary CJ, Patterson K, Hodges JR, Price CJ. 1998. Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? *J Cogn Neurosci*, 10 (6):766-777.
- Murray DJ. 1968. Articulation and acoustic confusability in short term memory. *Journal of Experimental Psychology*, 78:679-684.
- Newell A, Rosenbloom PS. 1981. Mechanisms of skill acquisition and the law of practice. In: Anderson JR, Hrsg. Cognitive skills and their acquisition. Aufl. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1-51.
- Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, Mesulam MM, Frackowiak RS, Frith CD. 1997. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain*, 120 (Pt 3):515-533.
- Norman DA, Shallice T. 1986. Attention to action. Willed and automatic control of behavior. In: Davidson RJ, Schwarz GE, Shapiro D, Hrsg. Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory. Aufl. New York: Plenum Press, 1-18.
- Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD. 2000. Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage*, 11 (5 Pt 1):424-446.

- Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J, Corina DP. 2002. Anatomic subdivisions in human temporal cortical neuronal activity related to recent verbal memory. *Nat Neurosci*, 5 (1):64-71.
- Owen AM. 1997. The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci*, 9 (7):1329-1339.
- Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M. 1998. Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (13):7721-7726.
- Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. 1990. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87 (1):256-259.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. 1993. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362 (6418):342-345.
- Paus T. 2001. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, 2 (6):417-424.
- Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E. 1993. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol*, 70 (2):453-469.
- Petersen SE, van Mier H, Fiez JA, Raichle ME. 1998. The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (3):853-860.
- Petersson KM, Elfgrén C, Ingvar M. 1999. Dynamic changes in the functional anatomy of the human brain during recall of abstract designs related to practice. *Neuropsychologia*, 37 (5):567-587.
- Petersson KM, Sandblom J, Gisselgord J, Ingvar M. 2001. Learning related modulation of functional retrieval networks in man. *Scand J Psychol*, 42 (3):197-216.
- Petrides M. 1994. Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In: Boller F, Grafman J, Hrsg. *Handbook of Neuropsychology*. Aufl. Amsterdam: Elsevier, 59-82.
- Petrides M. 1995. Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci*, 769:85-96.
- Petrides M, Pandya DN. 1999. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*, 11 (3):1011-1036.
- Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. 1999. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*, 10 (1):15-35.
- Posner MI, Snyder CCR. 1975. Attention and cognitive control. In: Hrsg. *Information processing and cognition: The Loyola symposium*. Aufl. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 55-85.
- Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. 1988. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240 (4859):1627-1631.
- Postle BR, Berger JS, D'Esposito M. 1999. Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (22):12959-12964.
- Postle BR, Stern CE, Rosen BR, Corkin S. 2000. An fMRI investigation of cortical contributions to spatial and nonspatial visual working memory. *Neuroimage*, 11 (5 Pt 1):409-423.
- Price CJ, Friston KJ. 1997. Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *NeuroImage*, 5:261-270.

- Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE. 1994. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex*, 4 (1):8-26.
- Rolls ET. 1994. Neurophysiology and cognitive functions of the striatum. *Rev Neurol (Paris)*, 150 (8-9):648-660.
- Romanski LM, Tian B, Fritz J, Mishkin M, Goldman-Rakic PS, Rauschecker JP. 1999. Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 2 (12):1131-1136.
- Rugg MD, Henson RN, Robb WG. 2003. Neural correlates of retrieval processing in the prefrontal cortex during recognition and exclusion tasks. *Neuropsychologia*, 41 (1):40-52.
- Rypma B, D'Esposito M. 1999. The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (11):6558-6563.
- Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. 2002. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci*, 14 (5):721-731.
- Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. 1999. Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage*, 9 (2):216-226.
- Sakai K. 2003. Reactivation of memory: role of medial temporal lobe and prefrontal cortex. *Rev Neurosci*, 14 (3):241-252.
- Schacter DL, Buckner RL. 1998. Priming and the brain. *Neuron*, 20 (2):185-195.
- Schneider W. 1985. Toward a model of attention and the development of automatic processing. In: Posner MI, Marin OS, Hrsg. *Attention and performance*. Aufl. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 475-492.
- Schneider W, Shiffrin RM. 1977. Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84:1-66.
- Schneider W, Fisk AD. 1982. Degree of consistent training: improvements in search performance and automatic process development. *Percept Psychophys*, 31 (2):160-168.
- Schneider W, Fisk AD. 1984. Automatic category search and its transfer. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 10 (1):1-15.
- Shiffrin RM, Dumais ST. 1981. The development of automatism. In: Anderson JR, Hrsg. *Cognitive skills and their acquisition*. Aufl. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 111-140.
- Smith EE, Jonides J. 1997. Working memory: a view from neuroimaging. *Cognit Psychol*, 33 (1):5-42.
- Smith EE, Jonides J. 1998. Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (20):12061-12068.
- Smith EE, Jonides J. 1999. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283 (5408):1657-1661.
- Smith EE, Jonides J, Koeppe RA. 1996. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex*, 6 (1):11-20.
- Sternberg S. 1966. High-speed scanning in human memory. *Science*, 153:652-654.
- Stevens AA, Goldman-Rakic PS, Gore JC, Fulbright RK, Wexler BE. 1998. Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 55 (12):1097-1103.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. *Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain*. Aufl. Stuttgart: Thieme.

- Tan LH, Spinks JA, Gao JH, Liu HL, Perfetti CA, Xiong J, Stofer KA, Pu Y, Liu Y, Fox PT. 2000. Brain activation in the processing of Chinese characters and words: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp*, 10 (1):16-27.
- Thach WT, Goodkin HP, Keating JG. 1992. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci*, 15:403-442.
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. 1997. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (26):14792-14797.
- Tononi G, Sporns O, Edelman GM. 1994. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91 (11):5033-5037.
- Ungerleider LG. 1995. Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science*, 270 (5237):769-775.
- Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW, Hrsg. *Analysis of Visual Behavior*. Aufl. Cambridge, MA: MIT Press,
- Wagner AD, Maril A, Bjork RA, Schacter DL. 2001. Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral Prefrontal cortex. *Neuroimage*, 14 (6):1337-1347.
- Weber PB, Ojemann GA. 1995. Neuronal recordings in human lateral temporal lobe during verbal paired associate learning. *Neuroreport*, 6 (4):685-689.
- Weinberger DR, Mattay V, Callicott J, Kotrla K, Santha A, van Gelderen P, Duyn J, Moonen C, Frank J. 1996. fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage*, 4 (3 Pt 3):S118-126.
- Wheeler ME, Buckner RL. 2003. Functional dissociation among components of remembering: control, perceived oldness, and content. *J Neurosci*, 23 (9):3869-3880.
- Wiser AK, Andreasen N, O'Leary DS, Crespo-Facorro B, Boles-Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. 2000. Novel vs. well-learned memory for faces: a positron emission tomography study. *J Cogn Neurosci*, 12 (2):255-266.
- Zarahn E, Aguirre G, D'Esposito M. 1997. A trial-based experimental design for fMRI. *Neuroimage*, 6 (2):122-138.

Anhang

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken bei

- PD Dr. Ralf Schlösser für die Anregung zur Bearbeitung des Themas, die freundliche und kompetente Begleitung der Arbeit sowie die kritische Textlektüre
- den Mitarbeitern der Core-Unit, die mir in einem freundlichen und kollegialen Arbeitsklima bei Problemen der Datenerhebung, Auswertung und Interpretation stets mit Rat und Tat zur Seite standen und durch hilfreiche Diskussionen und Anregungen die Durchführung des Projektes ermöglicht haben
- dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und den MTA's Frau Metzinger und Frau Krummbein für die freundliche und geduldige Begleitung der MRT-Untersuchungen
- den Probanden für die Teilnahme an der Studie

Schließlich möchte ich meinen Eltern für ihren Rückhalt und ihre ermutigende Unterstützung danken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
PD Dr. Ralf Schlösser, Matthias Bolz, Klaus-Peter Fenk, Dr. Christian Gaser, Björn Kabisch, Christian Labadie, Igor Nenadic, Gabriele Schröer, Dr. Esther Sinsel, Steffen Stöwer, Dr. Gerd Wagner
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena am 3. Juli 2006

Christian Ehle, Verfasser